

**SYNTHESE
SUBSTITUIERTER 2,6'-BIINDOLE
UND
2-(4-PHENOXYPHENYL)INDOLE
MIT AMIDINO- UND IMIDAZOLINYL-GRUPPEN**

von
Jürgen Ruff
aus
Fürth/Bay.

Disbui. Erlangen

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**SYNTHESE
SUBSTITUIERTER 2,6'-BIINDOLE
UND
2-(4-PHENOXYPHENYL)INDOLE
MIT AMIDINO- UND IMIDAZOLINYL-GRUPPEN**

Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt
von
Jürgen Ruff
aus
Fürth/Bay.

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fachbereichen der Universität
Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Mai 1979

Vorsitzender der

Promotionskommission : Professor Dr. E. Schweizer

Erstberichterstatte r : Professor Dr. O. Dann

Zweitberichterstatte r : Professor Dr. H. Hofmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1974 bis Januar 1979 im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n , danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, sein stets förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wertvolle Ratschläge bei ihrer Durchführung.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Zusammenfassung	1
1. <u>T h e o r e t i s c h e r T e i l</u>	4
1.1. Die Entwicklung trypanocider Diamidine	4
1.2. Struktur-Wirkungsbeziehungen hetero- cyclischer Diamidine und Diimidazoline	7
1.2.1. 2-(4-Phenoxyphenyl)indole	7
1.2.2. 2,6'-Biindole	11
1.2.3. Imidazolinyl-Verbindungen chemo- therapeutisch interessanter Diamidine	12
2. <u>C h e m i s c h -</u> <u>t h e o r e t i s c h e r T e i l</u>	14
2.1. Amidine und Imidazoline	14
2.2. <u>2-(4-Phenoxyphenyl)indole</u>	14
2.2.1.- 2-[4-(3- und 4-Cyanophenoxy)phenyl]-	
2.2.4. 5- und 6-indolylcarbonitril (3b,12a und b) ..	14
2.2.5. 4,4'-Bis(6-cyano-2-indolyl)diphenylether (17a)	23
2.2.6. 2-[4-(4-Cyanophenoxy)styryl]- 6-indolylcarbonitril (22a)	25
2.3. <u>2,6'-Biindole</u>	28
2.3.1. 2,6-Indoldiylldicarbonitril (29a)	28
2.3.2. 6-Formyl-2-indolylcarbonitril (33)	30

2.3.3.	6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbo- nitril (37b)	32
2.3.4.	2-[2-(4-Cyanophenyl)-6-indolyl]- 6-indolylcarbonitril (46a)	40
2.4.	Imidazolinyl-Verbindungen des 1,3-Bisphenyl- triazens, 1,5-Bisphenoxypentans, trans-1,2- Bis(2-benzofuranyl)-ethylens, 2-Phenylbenzo- furans und 2-Phenylbenzo[b]thiophens	43
2.5.	Oxidation von 2-Hydroxymethyl-Verbindungen des Benzofurans mit Chrom(VI)-Verbindungen..	46
2.6.	2-(4-Cyanophenyl)-3,6-indoldiylldicarbo- nitril (55)	47
2.7.	UV-Absorptions- und Fluoreszenzmessungen ...	47
2.8.	Massenspektren	54
3.	<u>Experimenteller Teil</u>	56
3.1.	<u>Allgemeine Angaben</u>	
3.1.1.	Angaben zu Methoden, die der analytischen Charakterisierung der Substanzen dienten ...	56
3.1.2.	Angaben zu allgemeinen präparativen Methoden	58
3.2.	<u>2-(4-Phenoxyphenyl)indole</u>	
3.2.1.	<u>2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-6-indolyl- carboxamidin-dihydrochlorid (3c) und 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-(4-[4-(2-imidazolin- 2-yl)phenoxy]phenyl)indol-dihydrochlorid (3d)</u>	
	4-Bromdiphenylether (1a)	61
	4'-Brom-4-(4-bromphenoxy)-2'-nitrodesoxy- benzoin (2)	62

6-Brom-2-[4-(4-bromphenoxy)phenyl]- indol (3a)	63
2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolyl- carbonitril (3b)	64
2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-6-indolyl- carboxamidin-dihydrochlorid (3c)	67
6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-(4-[4-(2-imidazo- lin-2-yl)phenoxy]phenyl)indol-dihydrochlo- rid (3d)	69
4-Phenoxybenzonitril (1b)	70
4-Cyanobenzylcyanid (4a)	71
4-Cyanophenylelessigsäure (4b)	72
Versuchsreihe zur Darstellung von 4-Cyano- phenylelessigsäure (4b)	74
4-Cyano-2-nitrophenylelessigsäure (5)	75
Versuchsreihe zur Darstellung von 4-Cyano- 2-nitrophenylelessigsäure (5)	75
4'-Cyano-4-(4-cyanophenoxy)-2'-nitrodes- oxybenzoin (6)	77

3.2.2. 2-[4-(3-Amidinophenoxy)phenyl]-6-indolyl-
carboxamidin-dihydrochlorid (13a) und
6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-(4-[3-(2-imidazolin-
2-yl)phenoxy]phenyl)indol-dihydrochlorid
(14a)

3-Hydroxybenzaldehyd (7)	78
3-Hydroxybenzonitril (8a)	79
3-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9a)	81
4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a)	82
4-Cyano-4'-(3-cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11a)	82

2-[4-(3-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolyl-carbonitril (12a)	84
2-[4-(3-Amidinophenoxy)phenyl]-6-indolyl-carboxamidin-dihydrochlorid (13a)	85
6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨4-[3-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]phenyl⟩indol-dihydrochlorid (14a)	87

3.2.3.

2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-5-indolyl-carboxamidin-dihydrochlorid (13b) und
5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨4-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]phenyl⟩indol-dihydrochlorid
(14b)

4-Hydroxybenzonitril (8b)	88
4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9b)	89
5-Amino-2-nitrotoluol (10b)	91
3-Methyl-4-nitrobenzonitril (10c)	92
5-Cyano-4'-(4-cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11b)	92
5-Cyano-4'-(3-cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11d)	95
2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-5-indolylcarbonitril (12b)	96
2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-5-indolyl-carboxamidin-dihydrochlorid (13b)	97
5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨4-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]phenyl⟩indol-dihydrochlorid (14b)	98

3.2.4.

2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolylcarbonitril (3b)

4-Cyano-4'-(4-cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11c)	100
--	-----

	2-[4-(4-Cyanophenoxy) phenyl]-6-indolyl-carbonitril (3b)	102
3.2.5.	<u>4,4'-Bis(6-amidino-2-indolyl)diphenylether-dihydrochlorid (17b) und 4,4'-Bis[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]diphenylether-dihydrochlorid (17c)</u>	
	4-(4-Formylphenoxy)benzaldehyd (15)	103
	4-Cyano-4'-(4-formylphenoxy)-2-nitrostilben (18)	104
	4,4'-Bis(4-cyano-2-nitrostyryl)diphenylether (16)	105
	4,4'-Bis(6-cyano-2-indolyl)diphenylether (17a)	107
	4,4'-Bis(6-amidino-2-indolyl)diphenylether-dihydrochlorid (17b)	108
	4,4'-Bis[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]-diphenylether-dihydrochlorid (17c)	109
3.2.6.	<u>2-[4-(4-Amidinophenoxy)styryl]-6-indolyl-carboxamidin-dihydrochlorid (22b) und 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-(4-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]styryl)indol-dihydrochlorid (22c)</u>	
	4-(4-Hydroxymethylphenoxy)benzonitril (19). ..	111
	4-(4-Chlormethylphenoxy)benzonitril (20) ..	112
	4-(4-Cyanophenoxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid (21)	113
	2-[4-(4-Cyanophenoxy)styryl]-6-indolylcarbonitril (22a)	113
	2-[4-(4-Amidinophenoxy)styryl]-6-indolyl-carboxamidin-dihydrochlorid (22b)	115



6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨4-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]styryl⟩indol-dihydrochlorid (22c)	117
2-⟨2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-1-ethyl⟩-6-indolylcarbonitril (23a)	118
2-⟨2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-1-ethyl⟩-6-indolylcarboxamidin-dihydrochlorid (23b)	119

3.3. 2,6'-Biindole

3.3.1. 2,6-Indoldiylldicarboxamidin-dihydrochlorid (29b) und 2,6-Bis(2-imidazolin-2-yl)indol-dihydrochlorid (29c)

4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-methylester (24)	121
6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-methylester (25)	122
2-Hydroxymethyl-6-indolylcarbonitril (26a)	123
2-Hydroxymethyl-6-indolylcarbaldehyd (26b)	124
2-Formyl-6-indolylcarbonitril (27a)	125
2,6-Indoldiylldicarbaldehyd (27b)	126
2-Hydroximinomethyl-6-indolylcarbonitril (28)	128
2,6-Indoldiylldicarbonitril (29a)	129
Versuchsreihe zur Darstellung von 2,6-Indoldiylldicarbonitril (29a)	131
2,6-Indoldiylldicarboxamidin-dihydrochlorid (29b)	132
2,6-Bis(2-imidazolin-2-yl)indol-dihydrochlorid (29c)	133

3.3.2.	<u>6-Formyl-2-indolylcarbonitril (33)</u>	
	6-Cyano-2-indolylcarbonsäure (30)	135
	6-Cyano-2-indolylcarboxamid (31)	135
	6-Formyl-2-indolylcarboxamid (32)	137
	6-Formyl-2-indolylcarbonitril (33)	138
3.3.3.	<u>6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbo-</u> <u>nitril (37b)</u>	
	6-Formyl-2-indolylcarbonsäure-	
	ethylester (34a)	142
	Bildungsweise von 6-Formyl-2-indolyl-	
	carbonsäure-ethylester (34a)	146
	4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd	146
	2-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-1,3-dioxolan	147
	6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolyl-	
	carbonsäure-ethylester (35a)	150
	Bildungsweise von 6-(4-Cyano- und	
	-carbamoyl-2-nitrostyryl)-2-indolyl-	
	carbonsäure-ethylester	151
	6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbon-	
	säure-ethylester (36a)	154
	Bildungsweise von 2-(2-Hydroxymethyl-	
	6-indolyl)-6-indolylcarbonitril	155
	6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolyl-	
	carboxamid (37a)	156
	6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolyl-	
	carbonitril (37b)	157
	6-Formyl-2-indolylcarbonsäure-	
	methylester (34b)	159
	6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarbon-	
	säure-methylester (35b)	160

6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonsäure-methylester (36b)	161
Bildungsweise von 2-(2-Hydroxymethyl-6-indolyl)-6-indolylcarbonitril	162
6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarboxamid (38)	163

Anwendung der Natriumhypophosphit/Raney-Nickel-Reduktionsmethode auf Dicyanoverbindungen

2-(4-Formylphenyl)-6-indolylcarbaldehyd (39a)	164
2-(4-Formylphenyl)-5-benzofuranylcarbaldehyd (39b)	166
2-(4-Formylphenyl)-6-benzo[b]thienylcarbaldehyd (39c)	167

3.3.4. 2-[2-(4-Amidinophenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarboxamidin-dihydrochlorid (46b) und 2-[4-(2-Imidazolin-2-yl)phenyl]-6-[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]indol-dihydrochlorid (46c)

4-Brombenzaldehyd (40)	169
4'-Brom-4-cyano-2-nitrostilben (41)	170
2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbonitril (42)	172
2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbaldehyd (43)	173
[2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-2-nitro-4-styrylcarbonitril (44)	174
2-[2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarbonitril (45a)	175
2-[2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarboxamidin-hydrochlorid (45b)	177

	2-[2-(4-Cyanophenyl)-6-indolyl]-6-indolyl-carbonitril (46a)	178
	2-[2-(4-Amidinophenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarboxamidin-dihydrochlorid (46b)	180
	2-[4-(2-Imidazolin-2-yl)phenyl]-6-[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]indol-dihydrochlorid (46c)	181
3.4.	<u>Imidazolinyl-Verbindungen des 1,3-Bisphenyl-triazens, 1,5-Bisphenoxypentans, trans-1,2-Bis(2-benzofuranyl)ethylens, 2-Phenylbenzofurans und 2-Phenylbenzo[b]thiophens</u>	
3.4.1.	<u>1-(4-Amidinophenyl)-3-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]triazen-dihydrochlorid (49)</u>	
	4-Aminophenylthiocarboxamid (47)	183
	2-(4-Aminophenyl)-2-imidazolin-dihydrochlorid (48)	183
	1-(4-Amidinophenyl)-3-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]triazen-dihydrochlorid (49)	185
	1,3-Bis[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]triazen-dihydrochlorid (50)	186
3.4.2.	1,5-Bis[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]pentan-dihydrochlorid (51)	187
3.4.3.	trans-1,2-Bis[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzofuranyl]ethylen-dihydrochlorid (52)	188
3.4.4.	5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]benzofuran-dihydrochlorid (53a)	189
3.4.5.	6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]benzo[b]thiophen-dihydrochlorid (53b)	190

3.5.	<u>Oxidation von 2-Hydroxymethyl-Verbindun-</u> <u>gen des Benzofurans mit Chrom(VI)-Verbin-</u> <u>dungen</u>	
	5-Brom-2-benzofuranylcarrbaldehyd (54a)	193
	2-Formyl-5-benzofuranylcarrbonitril (54b) ...	196
3.6.	<u>2-(4-Cyanophenyl)-3,6-indoldiylldicarbo-</u> <u>nitril (55)</u>	197
4.	Literaturverzeichnis	199

Lebenslauf

ZUSAMMENFASSUNG

Das aus 4-Brom-2-nitrophenylelessigsäure und 4-Bromdiphenylether (1a) in flüssigem Fluorwasserstoff gut zugängliche 4'-Brom-4-(4-bromphenoxy)-2'-nitrodesoxybenzoin (2) konnte in Eisessig mit Zinkstaub zu 6-Brom-2-[4-(4-bromphenoxy)-phenyl]indol (3a) ringgeschlossen und dann mit Kupfer(I)-cyanid zu 2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolylcarbonitril (3b) umgesetzt werden. Zu 3b führte auch der reduktive Ringschluß von 4'-Cyano-4-(4-cyanophenoxy)-2'-nitrodesoxybenzoin (6), das aus 4-Cyano-2-nitrophenylelessigsäure (5) und 4-Phenoxybenzonitril (1b) in flüssigem Fluorwasserstoff in geringer Ausbeute entstand. Das Dinitril 3b reagierte mit Ethylendiamin zu 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy)phenyl]indol-dihydrochlorid (3d) und nach P i n n e r zu 2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-6-indolylcarboxamidin-dihydrochlorid (3c).

Die durch basische Kondensation von 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a), 3-Methyl-4-nitrobenzonitril (10c) mit 3- und 4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9a und b) zugänglichen 4- und 5-Cyano-4'-(3- und 4-cyanophenoxy)-2-nitrostilbene (11a-d) konnten nach J. C a d o g a n in Triethylphosphit zu den 2-[4-(3- und 4-Cyanophenoxy)phenyl]-5- und 6-indolylcarbonitrilen (3b, 12a und b) cyclisiert werden, die sich glatt zu den entsprechenden Diamidinen 3c, 13a und b und Diimidazolinyl-Verbindungen 3d, 14a und b umwandeln ließen.

Der 4,4'-Bis(4-cyano-2-nitrostyryl)diphenylether (16) entstand durch doppelseitige Kondensation von 4-(4-Formylphenoxy)benzaldehyd (15) mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) und cyclisierte nach J. C a d o g a n zum 4,4'-Bis(6-cyano-2-indolyl)diphenylether (17a), der als Ausgangssubstanz für das Diamidin 17b und das Diimidazolin 17c diente.

Die Kombinationen von (6-Cyano-2-indolylmethyl)triphenylphosphoniumbromid mit 4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9b) und von 4-(4-Cyanophenoxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid (21) mit 2-Formyl-6-indolylcarbonitril (27a) führten durch W i t t i g - Reaktionen zu 2-[4-(4-Cyanophenoxy)-styryl]-6-indolylcarbonitril (22a), das zum Diamidin 22b und zur Diimidazoliny-Verbindung 22c umgesetzt und für das Diamidin 23b zum 2-(1-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-2-ethyl)-6-indolylcarbonitril (23a) hydriert wurde.

Aus dem Oxim 28 des 2-Formyl-6-indolylcarbonitrils (27a) entstand ebenso wie aus dem 6-Cyano-2-indolylcarboxamid (31) durch Wasserabspaltung das 2,6-Indoldiylldicarbonitril (29a), aus dem man die Diamidino- und Diimidazoliny-Verbindung 29b und c erhielt.

Die Reduktion von 6-Cyano-2-indolylcarboxamid (31) mit Natriumhypophosphit und Raney-Nickel ergab glatt das 6-Formyl-2-indolylcarboxamid (32), das in Tetrahydrofuran mit Phosphortrichloridoxid zum 6-Formyl-2-indolylcarbonitril (33) dehydratisiert werden konnte.

Der 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester und -methylester (25) ließen sich ebenso mit Raney-Nickel und Natriumhypophosphit in hervorragenden Ausbeuten zu dem 6-Formyl-2-indolylcarbonsäure-ethylester (34a) und -methylester (34b) reduzieren, die mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) zu 6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarbonsäure-ethylester (35a) und -methylester (35b) kondensierten. Der anschließende C a d o g a n - Ringschluß führte zu 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonsäure-ethylester (36a) und -methylester (36b). Der Ethylester 36a wurde zum 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarboxamid (37a) ammonolysiert und dann zum 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonitril (37b) entwässert.

Die Reduktionsmethode mit Natriumhypophosphit und Raney-Nickel konnte auf Dicyano-Verbindungen übertragen werden und lieferte 2-(4-Formylphenyl)-6-indolylcarbaldehyd (39a),

-5-benzofuranylcarbaldehyd (39b) und -6-benzo[b]thienylcarbaldehyd (39c).

Der aus 2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbonitril (42) erhaltene 2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbaldehyd (43) kondensierte mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) oder mit 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat zu [2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-2-nitro-4-styrylcarbonitril (44). Durch Umsetzung des nach dem C a d o g a n - Ringschluß erhaltenen 2-[2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarbonitrils (45a) mit Kupfer(I)-cyanid wurde 2-[2-(4-Cyanophenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarbonitril (46a) dargestellt. Die Endverbindungen dieser Reihe waren das Diamidin 46b und das Diimidazolin 46c.

Die Imidazolinyl-Derivate des 1,3-Bisphenyltriazens 49 und 50, 1,5-Bisphenoxypentans 51, trans-1,2-Bis(2-benzofuranyl)ethylens 52, 2-Phenylbenzofurans 53a und 2-Phenylbenzo[b]thiophens 53b wurden aus den entsprechenden Nitrilen synthetisiert.

Die Oxidation von 2-Hydroxymethyl-Verbindungen des Benzofurans zu den Aldehyden 54a und b wurde mit Chrom(VI)-Verbindungen studiert.

2-(4-Cyanophenyl)-6-indolylcarbonitril wurde mit Chlorsulfonylisocyanat substituiert und anschließend mit Dimethylformamid in das 2-(4-Cyanophenyl)-3,6-indoldiyl-dicarbonitril (55) überführt.

1. Theoretischer Teil

1.1. Die Entwicklung trypanocider Diamidine

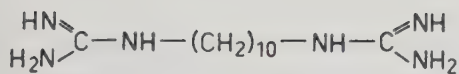
N. und H. v. J a n c s o ¹⁾ und K. S c h e r n ²⁾ beobachteten, daß das 1,10-Diguanidinodekan (I), das als blutzuckersenkendes Arzneimittel unter dem Namen Synthalin^R in den Handel gekommen war, die Infektion von Mäusen mit den gegen Glucosemangel sehr empfindlichen Trypanosomen der T. brucei-Gruppe auszuheilen vermag. Diese trypanocide Aktivität führte K. S c h e r n ²⁾ nicht nur auf die hypoglykämische Wirkung zurück, da Insulin keine trypanociden Effekte zeigte, sondern auf eine spezifisch toxische Wirkung auf Trypanosomen.

Diese These bestätigten E.M. L o u r i e und W. Y o r k e ³⁾ an der Liverpool School of Tropical Medicine durch in-vitro-Versuche, bei welchen Inkubationen von Trypanosomen mit Synthalin^R und Glucose zu nicht mehr infektiösen Trypanosomen führten.

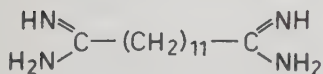
H. K i n g , E.M. L o u r i e und W. Y o r k e ⁴⁾ synthetisierten und testeten Verbindungen, deren kationische Flanken unter Beibehaltung einer aliphatischen Brücke variierten, und fanden das Optimum in dieser Reihe im 1,11-Diamidinoundekan-dihydrochlorid (II).

Ein auch praktisch verwertbarer Erfolg kam allerdings erst dann, als sich ein sehr fruchtbarer, industrieller Arbeitskreis bei MAY & BAKER Ltd., Dagenham, England, den aromatischen Diamidinen zuwandte, bei denen an die Stelle der aliphatischen Ketten zwischen den Amidinoflanken unterschiedliche, aromatische Brücken traten. Als erstes Handelsprodukt brachte MAY & BAKER 1939 das Stilbamidin^R ⁵⁾ (IIIa), trans-4,4'-Diamidinostilben, auf den Markt, das gegen die humanpathogenen Trypanosomen, T.rhodesiense und T.gambiense, einsetzbar ⁶⁾, jedoch bei Lichteinwirkung inaktivierbar war.

FORMELÜBERSICHT

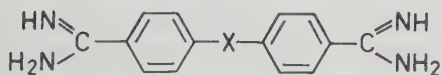


I

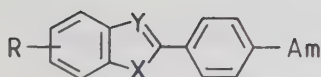
Synthalin^R

II

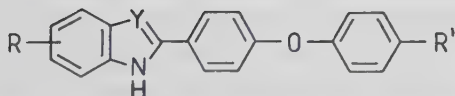
1,1-Diamidinoundekan



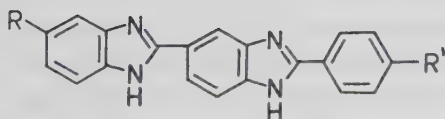
	X	
IIIa	CH=CH	Stilbamidin ^R
IIIb	O-(CH ₂) ₅ -O	Pentamidin ^R
IIIc	N=N-NH	Berenil ^R



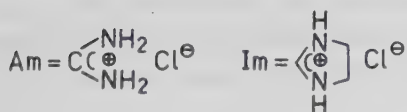
	X	Y	R
IVa	S	CH	6-Am
IVb	O	CH	5-Am
IVc	NH	CH	6-Am DAPI
IVd	NH	N	6-Am



	Y	R	R'
Va	N	5-Am	Am L 35317
Vb	N	5-Im	Im L 37507
3c	CH	6-Am	Am
3d	CH	6-Im	Im



	R	R'
VIa	Am	Cl L 43358
VIb		OH L 33258



Diesen Nachteil vermeidet das 1942 in den Handel gebrachte Pentamidin^{R 7)} (IIIb), das im ersten, haemo-lymphatischen Infektionsstadium bei T.gambiense-Infektionen sowie prophylaktisch an die Seite des chemisch ganz andersartigen Germanin^R trat.

Stilbamidin^R und Pentamidin^R besitzen ebensowenig wie Germanin^R eine verwertbare Wirksamkeit gegen die rinderpathogenen Trypanosomen, T.congolense und T.vivax.

Diese Lücke schloß bei den Farbwerken HOECHST AG H. J e n s c h ⁸⁾. Er überdachte Gemeinsamkeiten zwischen seinen Bis-4-aminochinaldinen und den englischen Diamidinen. Bei der chemischen Bearbeitung dieser Überlegung stieß er 1945 auf das 1,3-Bis(4-amidinophenyl)triazen, das unter dem Handelsnamen Berenil^{R 9)} (IIIc) eingeführt, neben einer sehr guten Aktivität gegen T.gambiense und T.rhodesiense auch eine hervorragende Wirksamkeit gegen das rinderpathogene T.congolense und gegen tierpathogene Babesien besitzt. Dieses Spektrum wird durch eine bemerkenswerte, breite antibakterielle Wirksamkeit ergänzt.

Eine weitere Entwicklung der trypanociden Diamidine ging aus vom Stilbamidin^R, das als fluoreszierendes trans-Stilben eine ausgeprägte Photolabilität besitzt und durch Lichtwirkung ¹⁰⁾ sowohl dimerisiert als auch zum cis-4,4'-Diamidinostilben ¹¹⁾ umgelagert wird, welches nur noch geringe trypanocide Effekte zeigt. Aufgrund dieser Eigenschaft machte A.J. H e n r y ¹²⁾ den Vorschlag, das stark trypanocide 4,4'-Diamidino- α -methylstilben durch Ringschluß zum 2-(4-Amidinophenyl)-6-indenylcarboxamidin zu stabilisieren.

Diese offenbar nicht aufgegriffene Arbeitshypothese bestätigten O. D a n n und Mitarbeiter ^{13,14)}, als sie die trans-Form des Stilbamidins^R durch Ringschluß über eine Schwefelbrücke zum 2-(4-Amidinophenyl)-6-benzo[b]thienylcarboxamidin ¹³⁾ (IVa) fixierten. Diese Verbindung und die durch den isosteren Ersatz von -S- durch -O- ¹⁴⁾ (IVb) und -NH- ¹⁴⁾ entstandenen Diamidine zeigen eine sehr gute Wirk-

samkeit gegen die T.brucei-Gruppe.

Die Spitze dieser Reihe bildet das 2-(4-Amidinophenyl)-6-indolylcarboxamidin (DAPI) ¹⁴⁾ (IVc) mit seiner hervorstechenden, dem Berenil^R mindestens ebenbürtigen, hinsichtlich der Prophylaxe überlegenen Wirksamkeit gegen T.congolense ¹⁵⁾.

Dem Veterinärmediziner ist damit ein weiteres Molekül zur Bekämpfung der Naganaseuche, die etwa ein Drittel der Weißflächen Zentralafrikas für eine intensive Rinderhaltung unbenutzbar macht, gegeben und die Möglichkeit eines therapeutischen sowie prophylaktischen Fortschrittes.

1.2. Struktur-Wirkungsbeziehungen heterocyclischer Diamidino- und Diimidazoliny-Verbindungen

1.2.1. 2-(4-Phenoxyphenyl)indole

J.D. B o w e r , F.F. S t e p h e n s und D.G. W i b b e r l e y ¹⁶⁾ synthetisierten 1950 das gut trypanocide Diamidin des 2-Phenylbenzimidazols (IVd). Durch den Einbau seiner, an Pentamidin^R (IIIb) anklingenden "Phenoxyerweiterung" ^{17,18,19)} in diesen Molekültyp gelangte H. L o e w e zum Diamidin L 35 317 (Va) und Diimidazolin L 37 507 (Vb) des 2-(4-Phenoxyphenyl)benzimidazols ²⁰⁾, deren Wirkungsschwerpunkt sich hin zu antibakteriellen Eigenschaften verlagerte.

Nachdem das Diamidin des 2-Phenylindols (IVc) besser trypanocid, bakteriostatisch und fungistatisch wirkt als das Diamidin des 2-Phenylbenzimidazols (IVd), realisierte H. F i c k ⁴⁹⁾ die "Phenoxyerweiterung" des 2-Phenylindols: Das 2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-6-indolylcarboxamidin (3c) ²¹⁾ brachte eine noch beachtenswerte Aktivität gegen T.rhodesiense (Dosis curativa minima: 2 mg/kg Maus ^{21,24)}, erfreute jedoch durch sein breites fungistatisches und bakteriostatisches Spektrum, insbesondere bei Problemkeimen.

Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit war es, diese Substanzklasse von Diamidinen mit "Phenoxyerweiterung" besser zugänglich zu machen, das Molekül hinsichtlich der Stellung der Amidinogruppen abzutasten und die flankierenden Amidinogruppen zu Imidazolin ringzuschließen, was zu einer Abschirmung der positiven Ladungen und einer erhöhten Lipophilie des Moleküls führt.

Die vorliegenden, biologischen Ergebnisse ²²⁾ lassen folgende Aussagen zu: 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-(4-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]phenyl)indol (3d) zeigt ein hervorragendes, breites antibakterielles Spektrum ^{22,23)}, das dem des Diamidins 3c und dem des L 35 317 und L 37 507 weit überlegen ist, während die Fungistase im Vergleich zu 3c geringfügig abfällt.

Im Reihenverdünnungstest wurden folgende, bakteriostatische und fungistatische minimale Hemmkonzentrationen (MHK in µg/ml) ²²⁾ ermittelt:

Tabelle 1

	MHK (µg/ml) für Verbindung Nr.			
	3c	3d	L35317	L37507
St. aureus SG 511	1.25	0.08	1.25	1.25
Sc. pyogenes ATCC 8668	0.02	0.08	1.25	1.25
E. Coli ATCC 9637	1.25	0.31	5	5
Ps. aeruginosa Hbg.	5	1.25	10	40
Ser.marcescens ATCC 13880	10	5	10	20
K. pneumoniae ATCC 10031	10	1.25	40	80
Pr. mirabilis Hbg.	2.5	5	40	80
Pr. vulgaris	1.25	0.31	10	10
C. albicans ATCC 10231	0.31	1.25	5	5
T. mentagrophytes ATCC 9129	1.25	20	20	20

Wenn in der Verbindung 3d die Imidazolinyllgruppe am flankierenden Benzolring um eine Position, von C-4 nach C-3, verschoben wird, wie in 14a verwirklicht, dann fällt die trypanocide, bakteriostatische und fungistatische Wirksamkeit deutlich ab; diese Aussage gilt auch für das Diamidin 13a. Rückt die Imidazolinyllgruppe am Indolring von C-6 nach C-5, so erhält man in 14b eine Verbindung, deren trypanocide Aktivität annähernd die von 3d erreicht.

Bezüglich der trypanociden ^{24,25)} und bakteriostatischen ^{22,23)} Wirkung zeigen sich die Diimidazoline 3d, 14a und b den Diamidinen 3c, 13a und b leicht überlegen, wobei 3d an der Spitze dieser Reihe zu sehen ist.

Hinsichtlich des biologischen Wirkungsmechanismus ist im Arbeitskreis von B.A. Newton ²⁶⁾ die starke Bindung der basischen Diamidine an Nucleinsäure, speziell an Desoxyribonucleinsäure (DNA) studiert worden. W. Müller ²⁷⁾ beobachtete mit seiner quantitativen Verteilungstechnik eine spezifische Bindungsaffinität der Diamidine an Adenin-Thymin-reiche DNA. G. Minet ²⁸⁾ übertrug diese Technik auf die Diamidine und Diimidazoline der 2-(4-Phenoxyphenyl)indole: Er fand eine ausgeprägte Bindung an E. Coli-DNA, insbesondere für das intensiv blau fluoreszierende 3d, das bezüglich seiner Bindungsaffinität und -konstanten den DAPI-Werten überlegen ist. 3d bindet auch an eukaryontische DNA (Hefe) ²⁹⁾. So scheint die Stärke der Bindung an DNA innerhalb dieser Reihe mit den antimikrobiellen Aktivitäten zu korrelieren.

Nach J. Williams ³⁰⁾ beeinflussen trypanocide Diamidine die Aktivität verschiedener Enzymsysteme. J.D. Geratz ^{31,32,33)} untersuchte die Hemmwirkung solcher Diamidine bei Arginin- und Lysin-spezifischen Serin-Proteinasen, wie Trypsin, Kallikrein, Plasmin und Thrombin. G. Harbaum - Neuhäus ³⁴⁾ untersuchte die Hemmwirkung der Diamidine des 2-(4-Phenoxyphenyl)indols bei

Trypsin, wobei sich eine erwartete Korrelation zwischen der Hemmwirkung auf Trypsin und den trypanociden und bakteriostatischen Aktivitäten innerhalb dieser Reihe nicht ergab.

Die von H. G r i e ß m e i e r ³⁵⁾ auf das 2-Phenylbenzofuran (IVb) übertragene "Phenoxyerweiterung" führte zu weniger wirksamen Diamidinen und bestätigte die Sonderstellung von dem Indolderivat 3d.

H. J e n s c h ³⁶⁾ fand bei seinen Arbeiten an 4-Amino-chinaldinen, daß manche Moleküle eine gewisse Größe brauchen, um biologisch aktiv zu sein. Eine Molekülvergrößerung brachte bei meinen Versuchen hinsichtlich einer symmetrischen Verdoppelung von DAPI über eine Etherbrücke im 4,4'-Bis[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]diphenylether (17c), trotz vorliegender "Phenoxyerweiterung", jedoch keine aktivere Verbindung.

Auch die seit dem Stilbamidin^R (IIIa) eine besondere Rolle spielende Ethylenbrücke ^{5,37,38)}, die in den 2-(4-Phenoxystyryl)indolen 22b und c verwirklicht ist, führte in meinen Versuchen zu keinem Molekültyp mit beachtenswerten antimikrobiellen Eigenschaften.

Die biologischen Prüfungen lassen nun folgende Schlüsse zu: Der Abstand der beiden positiven Flanken liegt beim DAPI in Bezug auf das trypanocide und bei 3d in Bezug auf das bakteriostatische Wirkungsspektrum im Bereich des Optimums.

Diesen Befund stützten auch die "phenylverkürzten" Moleküle, das 2,6-Indoldiylldicarboxamidin (29b) und das 2,6-Bis(2-imidazolin-2-yl)indol (29c), deren antibakterielle und trypanocide Eigenschaften unbedeutend sind.

1.2.2. 2,6'-Biindole

Ende der sechziger Jahre fiel H. L o e w e beim Vergleich unterschiedlicher Strukturen einiger anthelminthisch aktiver Verbindungen deren gemeinsamer N-Methylpiperazinyrest auf. Seine Überlegung, unter weiteren Molekülen mit diesem Rest chemotherapeutisch interessante Substanzen zu finden, verknüpfte er mit einer Hypothese der Farbenfabriken BAYER AG aus den dreißiger Jahren, nach der ein mit einer basischen Seitenkette substituierter Heterocyclus ein Ausgangspunkt für neue Chemotherapeutika sein könnte ^{39,40)}. Seine, dieser Arbeitshypothese entsprungenen Derivate des 6-(1-Methyl-4-piperazinyl)benzimidazols ⁴¹⁾ entbehrten jedoch im Screening einer nennenswerten chemotherapeutischen Aktivität. Trotzdem schien H. L o e w e aufgrund der biologisch aktiven, stark fluoreszierenden Acridin- und Cyaninfarbstoffe die weitere Beschäftigung mit den ebenfalls stark bläulichviolett fluoreszierenden Benzimidazolen lohnend.

Er erweiterte seine Arbeitshypothese um die von H. J e n s c h ³⁶⁾ postulierte Molekülvergrößerung und gelangte so zu den Piperazinobibenzimidazolen ^{41,42,43)}, die nun die erwartete, chemotherapeutische Aktivität zeigten. Beim auf biologische Wirkung eingehend untersuchten 2-[2-(4-Hydroxyphenyl)-6-benzimidazolyl]-6-(1-methyl-4-piperazinyl)benzimidazol L 33 258 (VIb) besticht vor allem die Wirksamkeit gegen Filarien, wie Versuche an der mit *Litomosoides carinii* infizierten Baumwollratte zeigten ¹⁰¹⁾. Weiterhin hemmen solche vergrößerten Moleküle das Wachstum von Bakterien, besonders grampositiven, und von Viren ⁴¹⁾.

Durch systematische Beschäftigung mit Struktur und Wirkung in dieser Körperklasse fand H. L o e w e, daß der Substituent in 2-Stellung ein Arylrest sein muß, der aber selbst, ohne das Wirkungsspektrum nennenswert zu beeinflussen, variiert werden kann. Tritt jedoch an die Stelle des basi-

schen Piperazinylrestes eine amidinartige Struktur, die im 2-[2-(4-Chlorphenyl)-6-benzimidazolyl]-6-benzimidazolylcarboxamidin²⁰⁾ L 43 358 (VIa) verwirklicht ist, so verliert die filaricide Wirkung ihren Vorrang und die bakteriostatische wird dominant.

Aufgrund dieser Ergebnisse und der Beobachtung, daß L 33 258 sehr intensiv, ebenso wie DAPI und das phenoxyerweiterte 3d, an DNA gebunden wird^{44,59)} und eine dem DAPI ähnelnde Bänderfärbung von Chromosomen zeigt, verstand es sich von selbst, diese Molekülverknüpfung nicht nur äquivalent, sondern auch "phenylverkürzt" auf Indole zu übertragen.

Zunächst schien nur die Synthese von 2,6'-Biindolen mit zwei flankierenden Amidino- oder Imidazoliny-Gruppen aktuell zu sein, da nach H. L o e w e nur Diamidine trypanocid wirksam sind²⁰⁾. Aufgrund von Screening-Ergebnissen, die auch beim Monoamidin L 43 358 (VIa) trypanocid Aktivitäten erkennen ließen²⁵⁾, und der von G. H a r - b a u m - N e u h a u s bestätigten Hemmwirkung von Monoamidinen auf Trypsin³⁴⁾, ist es wünschenswert die Frage zu klären, wie sich Struktur und Wirkung von 2,6'-Biindolen mit nur einer Amidinostruktur zueinander verhalten.

1.2.3. Imidazoliny-Verbindungen chemotherapeutisch interessanter Amidine.

Die gemachten Erfahrungen, daß einerseits auch Imidazoline wie z.B. 3d bakteriostatisch und trypanocid aktiv sind, andererseits N-substituierte Diamidine und Imidazoliny-Verbindungen^{98,100)} eine gute Wirksamkeit gegen verschiedene Formen der Leukämie aufweisen, veranlaßten die Synthese von entsprechenden Imidazoliny-Verbindungen der trypanocid interessanten Diamidine IIIf, IIIc, IVa und IVb.

Bei der routinemäßig erfolgenden Prüfung von bereits als biologisch aktiv erkannten Verbindungen auf antileukämische Aktivität durch das NATIONAL CANCER INSTITUTE, (NCI), Bethesda, USA, erwies sich das trans-1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)ethylen ^{37,38)} beim primären Screening als bemerkenswert aktiv gegen die Mäuseleukämie L 1210 ⁹⁹⁾. Dieser und die obigen Befunde veranlaßten meine Darstellung des 1,2-Bis[5-(2-imidazolin-2-yl)2-benzofuranyl]ethylens (52).

Beim 1-(4-Amidinophenyl)-3-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]-triazin (49) interessierte wie sich ein Molekül, das sich vom Berenil^R (IIIc) durch den Ersatz nur einer Amidino- durch eine Imidazolinygruppe unterscheidet, im biologischen Test verhält: 49 zeigt im Vergleich mit Berenil^R eine nur wenig abgeschwächte, trypanocide Wirksamkeit ²⁴⁾, während die früher bekannte Diimidazoliny-Verbindung 50 ²⁰⁾ bei T.rhodesiense deutlich abfällt ²⁴⁾.

2. Chemisch - theoretischer Teil

2.1. Amidine und Imidazoline

Die Amidino-Verbindungen der vorliegenden Arbeit wurden nach A. P i n n e r ⁴⁵⁾ dargestellt. Die bewährte ¹³⁾ Überführung von Nitrilen in Amidiniumchloride erfolgte in zwei Arbeitsstufen: Bei der ersten Stufe wurde das Nitril in Chloroform, oder bei schwerlöslichen Nitrilen in Nitrobenzol, und absol. Ethanol durch Sättigen mit Chlorwasserstoff in die nicht näher charakterisierten Imidoester-hydrochloride überführt. Diese wurden in mit Ammoniakgas gesättigtem, absol. Ethanol zu den gewünschten Amidiniumchloriden umgesetzt.

Die Imidazoliny-Verbindungen wurden nach einer Patentschrift der Fa. DR. A. WANDER AG ⁴⁶⁾ hergestellt. In einem ersten Arbeitsschritt leitete man in die Lösung der Nitrile in Dimethylformamid und Piperidin Schwefelwasserstoffgas ein und erhielt die meist nicht näher charakterisierten Thioamide, die mit Ethylendiamin weiter zu den Imidazolinen reagierten. Durch Protonierung der Basen mit 2N Salzsäure wurden die Imidazoliniumchloride dargestellt.

2.2. 2-(4-Phenoxyphenyl)indole

2.2.1.- 2-[4-(3- und 4-Cyanophenoxy)phenyl]-

2.2.4. 5- und 6-indolylcarbonitril (3b,12a und b)

Die von verschiedenen Autoren gut untersuchte Darstellung des unsubstituierten 2-Phenylindols wurde zuerst von A. P i c t e t ⁴⁷⁾ und kurz darauf von E. F i s c h e r ⁴⁸⁾ durchgeführt.

Zur Darstellung des gewünschten 2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-

6-indolylcarbonitrils (3b) ^{21,49)} schöpfte H. F i c k die Möglichkeiten der F i s c h e r - Indolsynthese ⁴⁸⁾ aus. Er veretherte das in üblicher Weise durch Zusammenschmelzen von 3-Hydrazinobenzonitril mit 4-Hydroxyacetophenon erhältliche Hydrazon mit 4-Fluorbenzonitril zu 4-(4-Cyanophenoxy)-acetophenon-3-cyanophenylhydrazon, das unter Katalyse von wasserfreiem Zinkchlorid ringgeschlossen wurde.

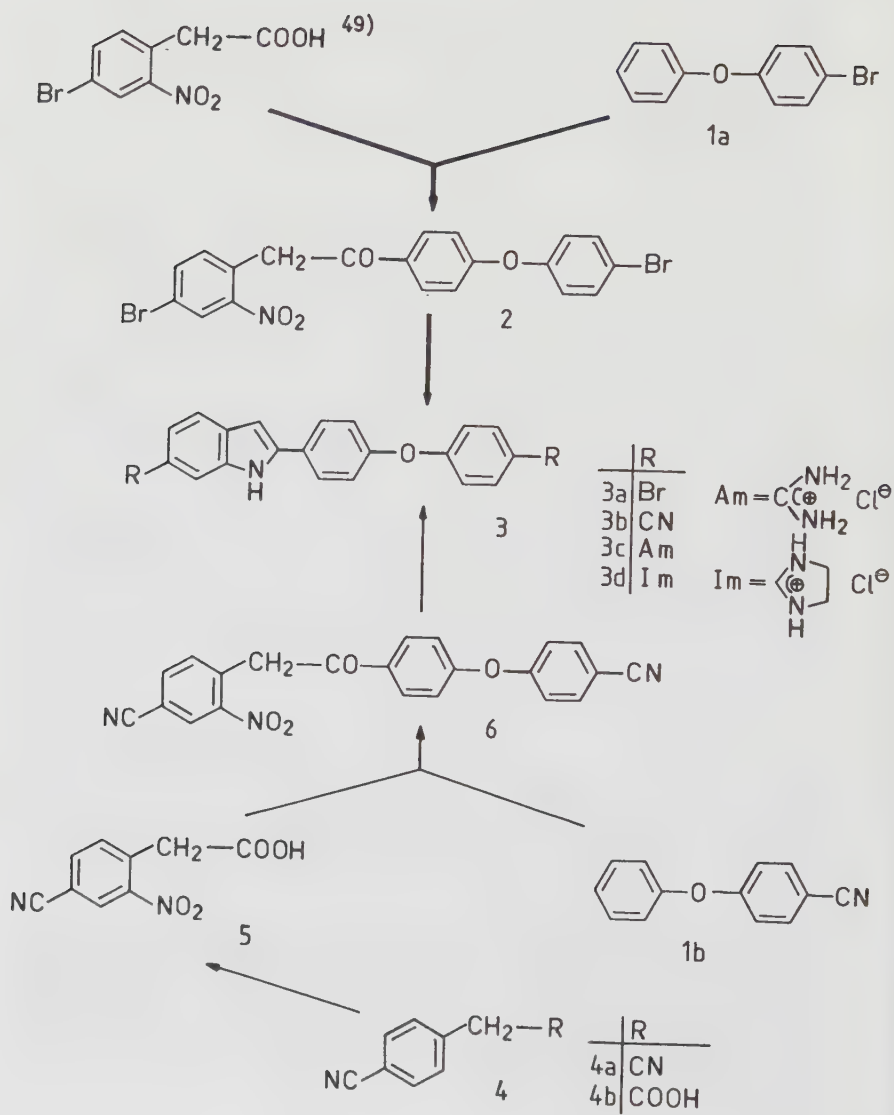
Die Begrenzungen dieser Methode lagen sowohl in der 9-Stufensynthese mit relativ aufwendigen, teilweise instabilen Zwischenstufen als auch in dem nur in kleinen Ansätzen realisierbaren Ringschluß, der zudem nur in bescheidenen Ausbeuten (~10 % d.Th.) gelang und ein beim F i s c h e r - Indolringschluß übliches Isomerengemisch von 2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolylcarbonitril (3b) und -4-indolylcarbonitril, das säulenchromatographisch nicht trennbar war, lieferte ⁴⁹⁾.

Da das entsprechende Diamidin 3c ^{21,49)} chemotherapeutisches Interesse fand und damit in großer Menge für eine biologische Prüfung verfügbar sein sollte, war es meine Aufgabe, eine Synthese zu finden, die über kurze Wege in größeren Ansätzen realisierbar, zu besseren Ausbeuten führt und isomerenfrei erfolgt.

A. R e i s s e r t ⁵⁰⁾ kam durch reduktiven Ringschluß von 2-Nitrophenylbrenztraubensäure mit Eisen(II)-sulfat in Ammoniak und mit Zinkstaub in Eisessig zur 2-Indolylcarbonsäure. O. L i s t ⁵¹⁾ synthetisierte 2-Phenylindol aus 2'-Nitrodesoxybenzoin, das er in Ammoniak mit Zinkstaub behandelte.

Um den Wunsch zu realisieren, aus dem entsprechend substituierten 2'-Nitrodesoxybenzoin letztlich ein isomerenfreies 3b in guten Ausbeuten zu gewinnen, galt es zuerst die entsprechenden Ausgangsprodukte bereitzustellen und dann zum Desoxybenzoin zu verknüpfen.

FORMELSCHEMA 1



4-Brom-2-nitrophenylelessigsäure ^{49,52)} war durch Anwendung der S a n d m e y e r - Reaktion aus 4-Amino-2-nitrophenylelessigsäure, und 4-Bromdiphenylether (1a) ⁵³⁾ durch Bromierung von Diphenylether zugänglich.

Zur Darstellung von 4'-Brom-4-(4-brom-phenoxy)-2'-nitro-desoxybenzoin (2) griff ich auf eine Methode zurück, nach der O. D a n n , J. L a n g und H. V o h l ⁵⁴⁾ 4-Hydroxy-desoxybenzoin durch Umsetzung von Phenylelessigsäure mit Phenol in flüssigem Fluorwasserstoff in guten Ausbeuten erhielten. D. Z e h ⁵⁵⁾ hatte dieses Verfahren bereits erfolgreich auf die Synthese verschieden substituierter 4-Hydroxy- und 4-Alkoxy-2'-nitrodesoxybenzoine übertragen.

Auch in meinen Versuchen verlief die Acylierung von 4-Bromdiphenylether (1a) mit 4-Brom-2-nitrophenylelessigsäure in Fluorwasserstoff glatt zum Desoxybenzoin 2. Neben dem durch Kondensation in para-Stellung entstandenen Hauptprodukt bildete sich auch das durch ortho-Substitution entstandene Nebenprodukt, das jedoch nur in Spuren im Rohprodukt dünn-schichtchromatographisch nachweisbar war. Es verschwand ebenso wie die im rohen 2 noch vorhandenen Spuren an Ausgangsprodukten nach dem Extrahieren des Rohproduktes mit wenig siedendem Ethanol.

Der reduktive Ringschluß von 2 in siedendem Eisessig mit Zinkstaub führte in sehr guten Ausbeuten zu 6-Brom-2-[4-(4-bromphenoxy)phenyl]indol (3a). Das nur gering auftretende Nebenprodukt darf wohl als das entsprechende Indolenin (3H-Indol) angesehen werden; es zeigt sich beim Betrachten des Dünnschichtchromatogrammes im UV-Licht ebenso wie 3a als blau fluoreszierender und nach dem Besprühen mit Ehrlichs Reagenz ⁵⁶⁾ als blauvioletter Fleck. 3H-Indole treten beim reduktiven Ringschluß im saueren Milieu als Zwischenstufen auf; setzt man jedoch als Reduktionsmittel Eisen(II)-hydroxid in Ammoniak ein, so dominiert das im Basischen gegenüber dem Indol stabilere 3H-Indol ⁵⁵⁾.

Die Dibrom-Verbindung 3a wurde nun durch Austausch der Brom- gegen die Cyanogruppen mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin ^{11,57,58)} in das isomerenfreie, bei 258-260°C schmelzende 2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolylcarbonitril (3b) überführt, während das von H. F i c k ^{21,49)} synthetisierte Gemisch im Intervall von 200-240°C schmolz.

Der einzig limitierende Faktor an dieser Synthese war die Substitution von Brom durch Cyanid. Der Wunsch, die Cyano- gruppen vor der Kondensation in Fluorwasserstoff an Stelle von Brom in die beiden Ausgangssubstanzen einzubauen, um den arbeitsintensiven und nur im kleineren Maßstab durchführbaren "Nitrilaustausch" zu sparen, forderte neue Ausgangsprodukte.

J.M. B o n n i e r ⁶⁰⁾ setzte den 4-Bromdiphenylether (1a) mit Kupfer(I)-cyanid durch 40-stündiges Sieden in Pyridin zum 4-Phenoxybenzonitril (1b) um. Bei der Verwendung von Chinolin als Lösungsmittel konnte ich die Siedezeit auf 7-8 Stunden reduzieren und erhielt ein reineres 1b in etwas besseren Ausbeuten.

Die Basis von 4-Cyano-2-nitrophenylelessigsäure (5) sollte ein in unserem Hause wohlfeiles Ausgangsprodukt sein. Zur Wahl stand der durch basische Kondensation von 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) mit Oxalsäurediethylester gut darzustellende 4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylester ⁶¹⁾ der analog der 4-Bromverbindung ⁶²⁾ zu 5 reagieren sollte. Diese Möglichkeit zur Darstellung von 5 befriedigte nicht (siehe 3.2.1.).

So wurde das in größeren Mengen zur Verfügung stehende 4-Cyanobenzylchlorid ⁶³⁾ nach W. M e l l i n g h o f f ⁶⁴⁾ in wäbrigem Ethanol mit Kaliumcyanid zum 4-Cyanobenzylcyanid (4a) umgesetzt. Die aliphatische Cyanogruppe von 4a sollte nun einer saueren Hydrolyse zugänglicher sein als die aromatische. W. M e l l i n g h o f f ⁶⁴⁾ beschrieb diese partielle Verseifung; seine Arbeitsvorschrift ging jedoch zu wenig ins Detail und war damit wenig reproduzier-

bar. Die von mir erarbeitete Vorschrift, die 4a mit konzentrierter Salzsäure zu 4-Cyanophenyllessigsäure (4b) hydrolysiert, ist zwar auch nur eine Konventionsmethode, die aber bei genauer Einhaltung der Temperatur- und Zeit Relationen zu guten Ergebnissen führt*. Versuche diese Methode besser steuerbar zu machen, etwa durch Veränderung der Protonenkonzentration, scheiterten ebenso wie die Verseifungen in verschiedenen Lösungsmitteln (siehe 3.2.1. Tabelle 3).

Die anschließende Nitrierung von 4b lieferte glatt 5 ⁴⁹⁾.

Der Wunsch, in der 4-Cyano-2-nitrophenyllessigsäure (5) eine Ausgangssubstanz zu besitzen, die in Fluorwasserstoff verschieden substituierte Phenole und Phenoether zu 2'-Nitrodesoxybenzoinen acyliert, erfüllte sich nicht. Der neueröffnete Weg zu 2 war zwar auch für 6 gangbar, doch lieferte die Kondensation von 5 mit 1b in flüssigem Fluorwasserstoff 4'-Cyano-4-(4-cyanophenoxy)-2'-nitrodesoxybenzoin (6) in allerdings nur bescheidender Ausbeute. Der Grund hierfür dürfte in der deaktivierenden Wirkung des Cyano-Substituenten im 4-Phenoxybenzonitril liegen. Eine Hydrolyse der beiden Cyanogruppen von 1b und 5 während der Kondensation oder bei der anschließenden wäßrigen Aufarbeitung der Reaktionsmischung ist auszuschließen, da 1b und 5 getrennt voneinander diesen Bedingungen unterworfen und nach IR-Spektrum und Schmelzpunkt unverändert erhalten wurden.

Der Versuch, 5 mit 1a zu kombinieren, wurde nicht durchgeführt, da in der zu 3b führenden Reaktionsfolge wieder ein "Nitrilaustausch" zu bearbeiten wäre und da inzwischen eine Ringschlußmöglichkeit von 2-Nitrostilbenen zu 2-Arylindolen weitergeführt hatte.

* P. R i c h t e r und G. W a g n e r bearbeiteten zur gleichen Zeit diese Methode; in ihrer Veröffentlichung ⁶⁵⁾ fand ich meine Aussage bestätigt.

J. C a d o g a n ^{66,81)} verwirklichte 1965 den Ringschluß von 2-Nitrostilben mit Triethylphosphit zum 2-Phenylindol. H.P. W o l f f ⁶⁷⁾ übertrug hier diese Methode auf das von A. E w i n s ⁶⁸⁾ und J. A s h l e y ⁶⁹⁾ beschriebene 4,4'-Dicyano-2-nitrostilben, er erhielt 2-(4-Cyanophenyl)-6-indolylcarbonitril ^{14,67)} in guten Ausbeuten.

In meinen Versuchen konnte ich sowohl das E w i n s - A s h l e y ' s c h e Verfahren auf die Synthese von verschiedenen substituierten 4'-Phenoxy-2-nitrostilbenen anwenden als auch diese nach C a d o g a n zu 2-(4-Phenoxyphenyl)-indolen ringschließen.

4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) wurde bereits 1894 von G. B a n s e ⁷⁰⁾ synthetisiert und von P. P f e i f e r ⁷¹⁾ 1918 zur Darstellung verschiedener Stilbene benutzt. Bei einer flotten Arbeitsweise ließ sich p-Tolunitril in molarer Ansätzen ohne nennenswerte Hydrolyse der Cyanogruppe nitrieren. Die Veretherung von 4-Hydroxybenzaldehyd mit 4-Fluorbenzonitril ^{49,72)} zum benötigten Aldehyd, 4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9b), verlief genauso glatt wie die von Hydrochinon mit 1-Fluor-4-nitrobenzol ⁷³⁾. Allerdings war das in größeren Mengen benötigte 4-Fluorbenzonitril in einer arbeitsintensiven 3-Stufensynthese ⁴⁹⁾ aus Fluorbenzol und nur in geringen Ausbeuten verfügbar.

Der entscheidende Durchbruch zu einem noch rationelleren Verfahren zur Herstellung von 3b, im Vergleich zur Fluorwasserstoffkondensation und anschließendem Ringschluß von 2, gelang mir erst, als ich den im großen Maßstab benötigten Aldehyd 9b durch Veretherung von 4-Hydroxybenzonitril ^{74,75)} mit dem käuflichen 4-Fluorbenzaldehyd (EGA-Chemie) gewann. 3- und 4-Hydroxybenzonitril (8a und b) ^{74,75)} wurden durch Entwässerung der Oxime von 3- ⁷⁶⁾ und 4-Hydroxybenzaldehyd mit Acetanhydrid erhalten. Das Oxim des von R.B. W o o d w a r d synthetisierten 3-Hydroxybenzaldehyds (7) ⁷⁶⁾ konnte vorteilhafterweise mit Natriumformiat/Ameisensäure entwässert werden ⁷⁷⁾. 3-Hydroxybenzonitril

(8a) ⁷⁵⁾ veretherte mit 4-Fluorbenzaldehyd ebenso glatt zu 3-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9a) wie 8b zu 9b.

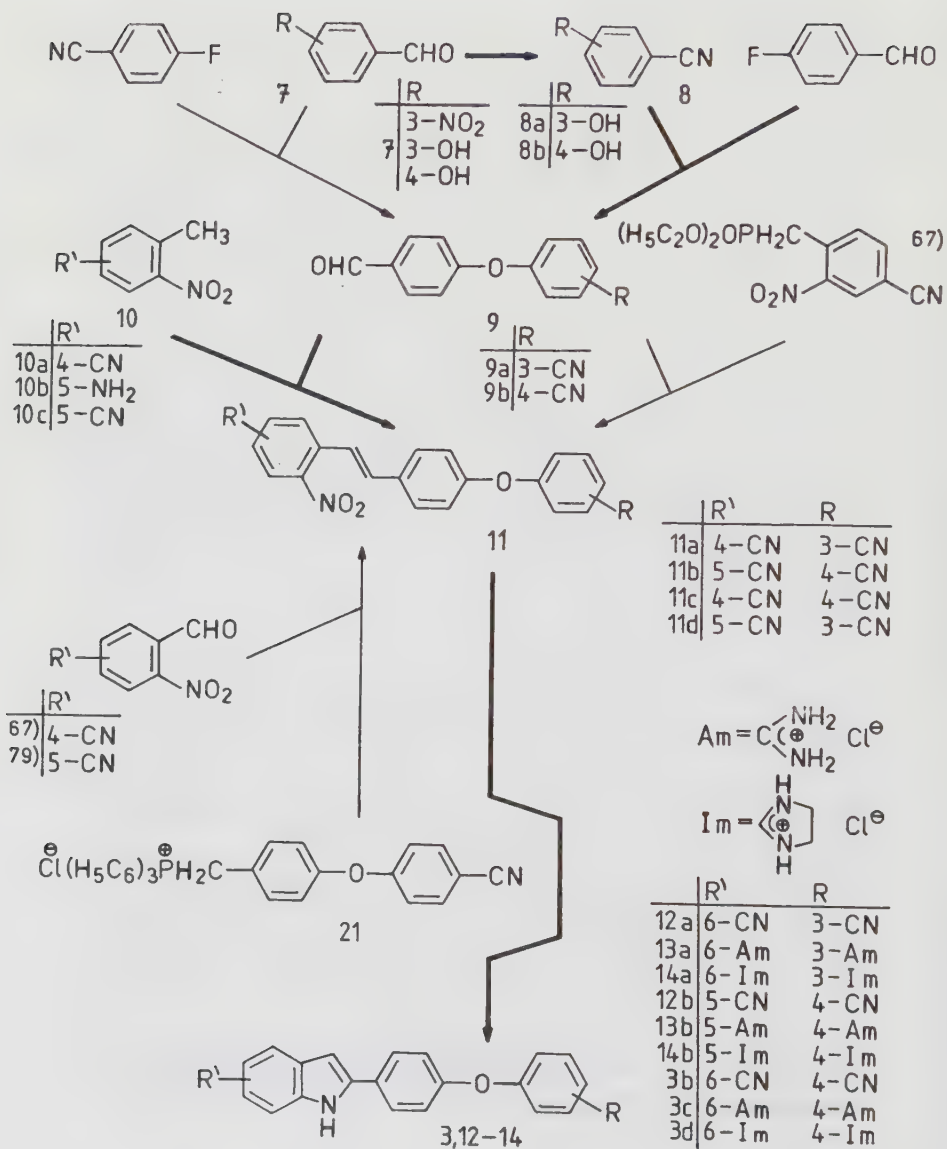
Sowohl die Arbeitsmethode von J. A s b l e y ⁶⁹⁾ als auch die von H. P. W o l f f ⁶⁷⁾, er kondensiert während einer vierstündigen Reaktionszeit bei einer Temperatur von 135-140°C, lieferte die 4-Cyano-4'-(3- und 4-Cyanophenoxy)-2-nitrostilbene (11a und 11c), doch zeigte sich das von mir bei der "Phenoxyerweiterung" optimierte Verfahren, das mit 18 Stunden und einer Trockenschranktemperatur von 100°C bei einem sehr geringen Geräte- und Arbeitsaufwand durchführbar ist*, hinsichtlich der Reinheit und Ausbeute der gewonnenen Stilbene den beiden obigen überlegen.

3-Methyl-4-nitrobenzonitril (10c) ^{78,79)} stellten S. G a b - r i e l und A. T h i e m e aus 5-Amino-2-nitrotoluol (10b) ^{79,80)} dar, das sie diazotierten und dann nach S a n d - m e y e r umsetzten. Da in 10c der die Bildung des Carbanions aktivierende Einfluß der Cyanogruppe fehlt, lieferten die Kondensationen mit 9a und b die 5-Cyano-4'-(3- und 4-cyanophenoxy)-2-nitrostilbene (11b und 11d) in nur bescheidenen Ausbeuten.

Außerdem erhielt ich durch W i t t i g - Reaktion von 3-Formyl-4-nitrobenzonitril ⁷⁹⁾ und 4-Formyl-3-nitrobenzonitril ^{67,69)} mit 4-(4-Cyanophenoxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid (21) die 4- und 5-Cyano-4'-(4-cyanophenoxy)-2-nitrostilbene (11c) in guter und (11b) in nur geringer Ausbeute. Die fehlende Aktivierung durch die Cyanogruppe verringert auch hier signifikant die Ausbeute.

Ein ebenfalls gangbarer Weg führt durch Umsetzungen von 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾ mit 3- und 4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9a und b) - also der H o r - n e r - Varianten der W i t t i g - Reaktion - glatt zu

* R. H o l z h e i d fand diese Reaktionsbedingungen als Optimum zur Darstellung von 4,4'-Dicyano-2-nitrostilben.



den 4-Cyano-4'-(3- und 4-Cyanophenoxy)-2-nitrostilbenen (11a und c).

Die verschieden gewonnenen Stilbene (11a-c) wurden in Triethylphosphit nach J. C a d o g a n ⁶⁶⁾ zu den 2-(4-Phenoxyphenyl)indolen 3b, 12a und b in guten Ausbeuten ringgeschlossen, mit Ausnahme von 12a, das nur in 34proz. Ausbeute anfiel. 12a war sowohl in Triethylphosphit als auch in vielen anderen organischen Lösungsmitteln, z.B. Chlorbenzol, Methanol, Dimethylformamid usw., besser löslich als die Isomeren 3b und 12b.

Die unterschiedliche Ringbildungstendenz ⁸¹⁾ der cis- und trans-Isomeren, bei der W i t t i g - und W i t t i g - H o r n e r - Reaktion entstanden wechselhafte Beimengungen an cis-Stilbenen, blieb bei der Umsetzung mit Triethylphosphit bei meinen Versuchen unberücksichtigt.

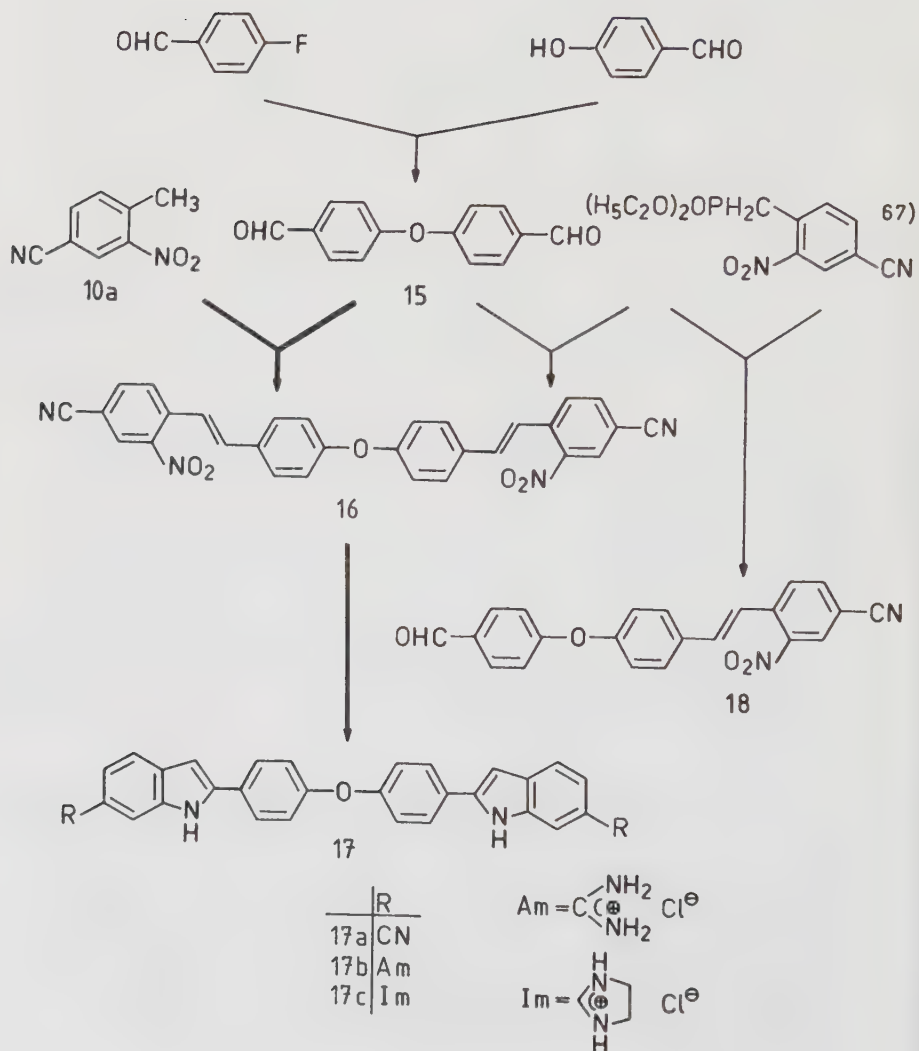
Die Dicyano-Verbindungen 3b und 12a zeigten auf der Dünnschichtplatte beim Betrachten im UV-Licht eine intensive blaue Fluoreszenz, die bei 12b deutlich schwächer war.

3b, 12a und b reagierten nach P i n n e r ⁴⁵⁾ zu den Diamidinen 3c, 13a und b, und mit Ethylendiamin zu den Imidazolininen ⁴⁶⁾ 3d, 14a und b.

Das Diamidin 3c zeichnete sich durch eine überraschend gute Löslichkeit in siedendem Methanol aus und wurde aus demselben kristallin erhalten.

2.2.5. 4,4'-Bis(6-cyano-2-indolyl)diphenylether (17a)

Die nucleophile Substitution von 4-Fluorbenzaldehyd mit 4-Hydroxybenzaldehyd zum 4-(4-Formylphenoxy)benzaldehyd (15) wurde analog der Darstellung von 9a und b in siedendem Dimethylformamid mit getrocknetem Kaliumcarbonat durchgeführt. Zu überraschend guten Ausbeuten an 4,4'-Bis(4-cyano-



2-nitrostyryl)diphenylether (16) führte die beiderseitige Kondensation des Dialdehyds 15 mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a).

Setzt man ein Mol des Dialdehyds 15 nach W i t t i g - H o r n e r mit einem Mol 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾ um, so erhält man in guten Ausbeuten 4-Cyano-4'-(4-formylphenoxy)-2-nitrostilben (18). Läßt man 15 mit 2 Mol 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat beiderseitig reagieren, so zeigt das DC des isolierten Rohproduktes 2 Stilbenderivate, die als Reaktionsprodukte der einseitigen, 18, und beiderseitigen, 16, Umsetzung von 15 anzusehen sind. Die verschiedene Löslichkeit dieser Produkte in Aceton gewährt die Gewinnung von 16 in bescheidenen 23 Prozenten.

Die Cyclisierung der beiden 2-Nitrostyrylflanken des Diphenylethers 16 nach J. C a d o g a n ⁶⁶⁾ in Triethylphosphit zum 4,4'-Bis(6-cyano-2-indolyl)diphenylether (17a) gelang erwartungsgemäß ⁶⁷⁾ nur in geringen Ausbeuten.

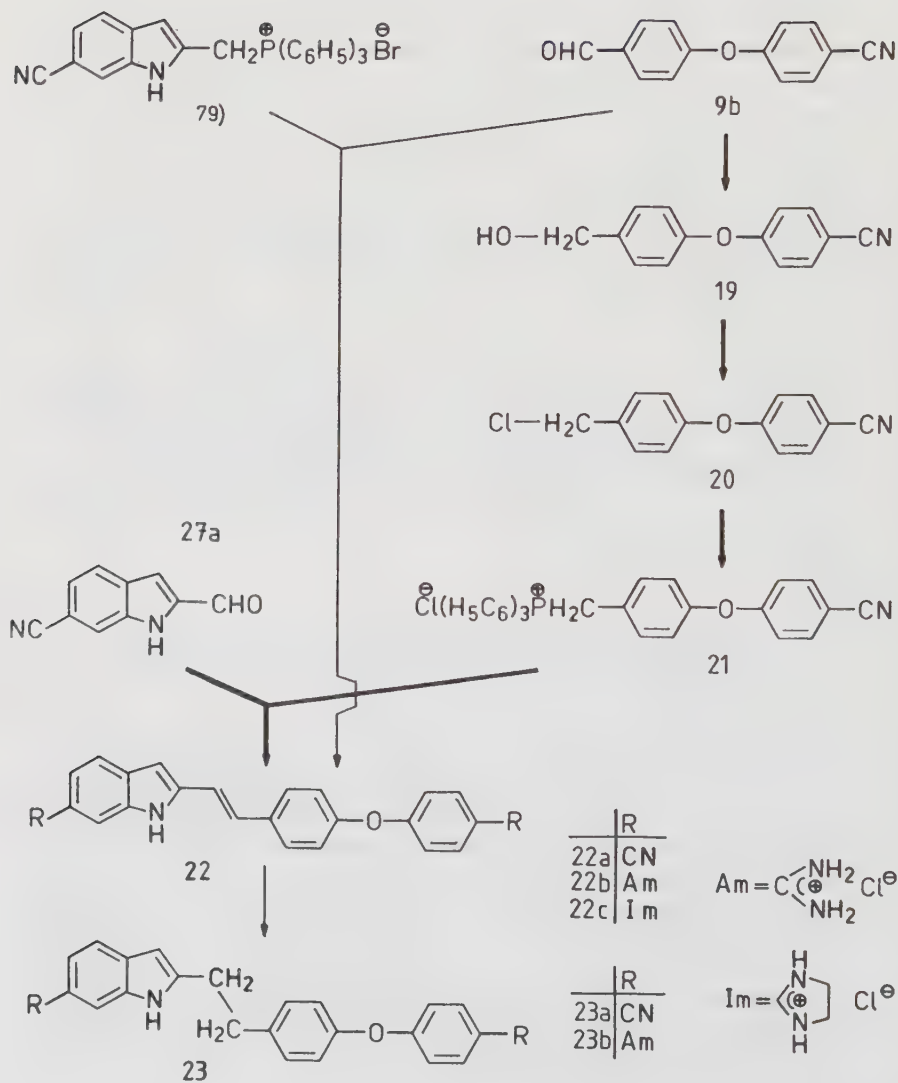
Aus 17a wurde das Diamidin 17b und die Diimidazoliny-Verbindung 17c hergestellt.

2.2.6. 2-[4-(4-Cyanophenoxy)styryl]-6-indolylcarbonitril (22a)

H. G r i e ß m e i e r ³⁵⁾ reduzierte den Aldehyd 9b mit Natriumborant und wandelte die erhaltene Hydroxymethyl-Verbindung 19 mit Thionylchlorid in die Chlormethyl-Verbindung 20 um. Analog der Darstellung von 4-Cyanobenzyl-triphenylphosphoniumchlorid ^{67,82)} brachte ich 20 in Xylol mit Triphenylphosphin zum 4-(4-Cyanophenoxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid (21) in 82proz. Ausbeute zur Reaktion.

Zur Darstellung von 2-[4-(4-Cyanophenoxy)styryl]-6-indolyl-carbonitril (22a) führten folgende Kombinationen in W i t t i g - Reaktionen zum Ziel: (6-Cyano-2-indolymethyl)-tri-

FORMELSCHEMA 4



phenylphosphoniumbromid ⁷⁹⁾ mit 4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9b), und 2-Formyl-6-indolylcarbonitril (27a) ⁶⁷⁾ mit 4-(4-Cyanophenoxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid (21).

Die Umsetzung von 27a mit 21 liefert eine nur 34proz. Rohausbeute an 22a. Der Grund hierfür liegt nicht etwa in einer zu guten Löslichkeit von 22a im methanolischen Reaktionsmedium, dessen Mengen variiert wurden, sondern in einer geringen Carbonylaktivität des Aldehyds 27a, der z.B. mit 4-Cyanobenzyl-diethylphosphonat nicht reagiert ⁶⁷⁾. Dominant ist bei diesem elektronenreichen Heterocyclus eine elektrophile Substitution der 3-Stellung: Schwach basische, methanolische Lösungen von 27a färben sich nach kurzer Zeit bei Raumtemperatur, auch unter Stickstoffatmosphäre, dunkelrot; dies deutet auf eine Dimerisierung von 27a hin. Diese auch im Rohprodukt von 22a auftretenden Verunreinigungen können jedoch durch Säulenchromatographie abgetrennt werden; sie bleiben bei der Elution mit Toluol und Aceton, 9+1, als rote Zone am Start zurück.

Das Dinitril 22a lieferte das Diamidin 22b und das Diimidazolin 22c.

Da G. H a r b a u m - N e u h a u s ³⁴⁾ für 22b eine interessante Hemmwirkung auf Trypsin fand, die jedoch keine lineare Kinetik zeigte, und J. D. G e r a t z über eine interessante Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit durch 1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)ethan berichtete ³⁸⁾, wurde 23b aus dem Dinitril 23a hergestellt, das durch Hydrierung von 22a in Dimethylformamid unter Katalyse von Bariumsulfat-Palladium(II)-hydroxid gewonnen wurde.

2.3. 2,6'-Biindole

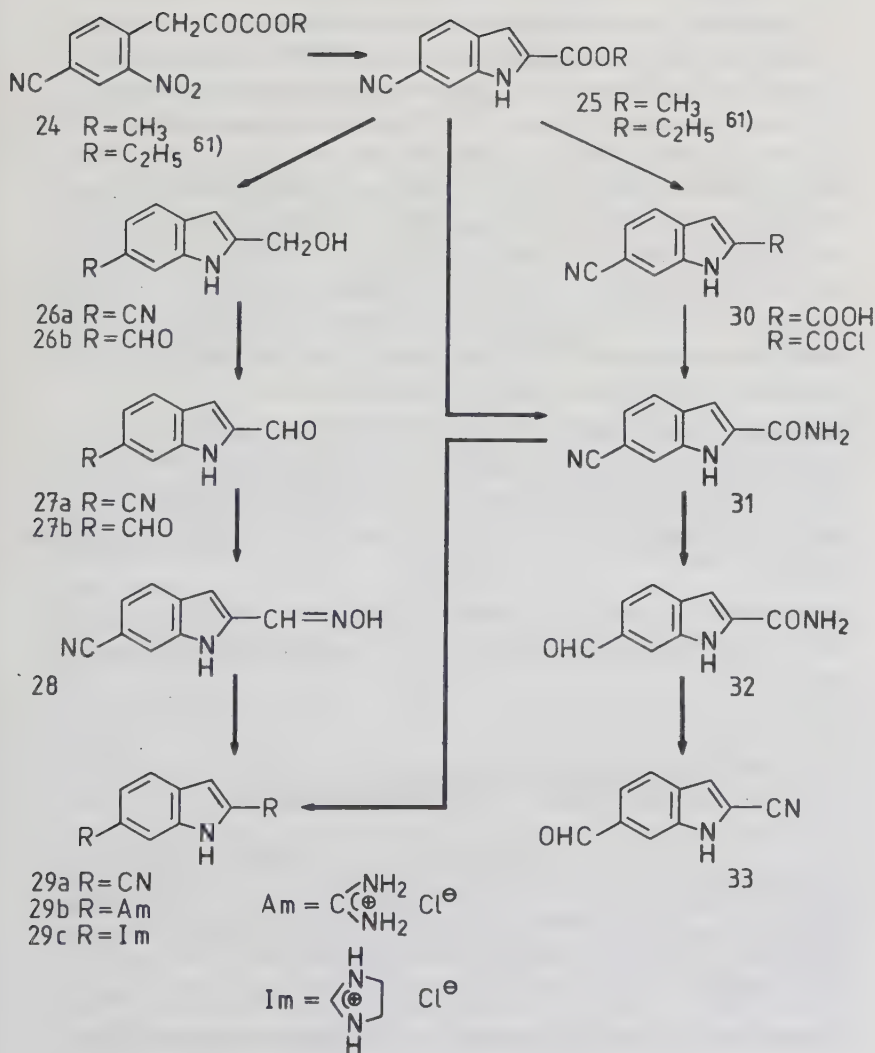
2.3.1. 2,6-Indoldiylldicarbonitril (29a)

W.O. K e r m a c k ⁶¹⁾ synthetisierte den 4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylester durch Kondensation von 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) mit Oxalsäure-diethylester in absol. Ethanol mit Natriummethyolat. H.P. W o l f f stellte in Abänderung der Methode von W.O. K e r m a c k den 4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-methylester (24) ⁶⁷⁾ aus 10a mit Oxalsäure-diethylester in Methanol mit Natriummethyolat her. Da 24 als Zwischenstufe in größeren Mengen gebraucht wurde, beobachtete ich, daß bei den durchgeführten Ansätzen relativ häufig nur ein öliges Produkt anfiel; dies führte ich auf eine nicht vollständige Umesterung zurück. In einem Optimierungsverfahren gelang es, die Ausbeute, wenn auch nur minimal, zu erhöhen und die Bildung von Ausschußansätzen zu verhindern, wenn man die Rührzeit von 20 auf 40 Stunden und die Menge an Natriummethyolat erhöht.

24 wurde in Eisessig mit Zinkstaub zum 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-methylester (25) ⁶⁷⁾ umgesetzt.

H.P. W o l f f reduzierte den Methylester 25 in einem aufwendigen Arbeitsverfahren mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol 26a ⁶⁷⁾. H. C h a r ³⁸⁾ reduzierte den 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester ^{38,61)} sowohl mit Lithiumaluminiumhydrid als auch mit Calciumiodid/Natriumborhydrid. Da 26a zur weiteren Erschließung dieser Reihe in größeren Mengen nötig war, habe ich die Reduktion beider Ester in größeren Ansätzen ausführlich studiert und gefunden, daß 2-Hydroxymethyl-6-indolylcarbonitril (26a) am besten aus dem Methylester 25 durch Reduktion mit Calciumiodid/Natriumborhydrid darzustellen war. Das Verfahren besticht durch die einfache Aufarbeitung und vor allem durch die hervorragende Ausbeute an relativ reinem, kristallinen "Rohprodukt",

FORMELSCHEMA 5



das den Reinheitskriterien der Weiterverarbeitung, einer Oxidation mit Mangan(IV)-oxid zum 2-Formyl-6-indolylcarbonitril (27a) ^{38,67)}, vollauf genügt.

Der Aldehyd 27a reagierte mit Hydroxylamin glatt zum Oxim 28, während dessen Entwässerung unter vom Molekül geforderten, milden Bedingungen Schwierigkeiten bereitete (siehe 3.3.1. Tabelle 4). Bewährte Dehydratisierungsmittel wie Dimethylformamid ⁸³⁾, Pyridin, Acetanhydrid ^{74,84a)}, führten entweder unter milden Bedingungen zur Isolierung des Ausgangsproduktes oder unter schärferen Reaktionsbedingungen zur Schwarzfärbung-Di- und Polymerisierung — der Ansätze oder mit Acetanhydrid zur 1,3-Diacetylierung am Indol. Die unter milden Bedingungen ablaufende Entwässerung von Oximen mit Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff/Triethylamin ⁸⁵⁾ scheiterte an der zu geringen Löslichkeit des Oxims 28 in Methylenchlorid.

Die Dehydratisierung zum 2,6-Indoldiylldicarbonitril (29a) gelang schließlich in siedendem Thionylchlorid ⁸⁴⁾. Dagegen gelang die Entwässerung von 6-Cyano-2-indolylcarboxamid (31) zum Dinitril 29a am besten mit Phosphortrichlorid-oxid ^{21,84b)}.

29a reagierte nach den bewährten Methoden zum "phenylverkürzten" Diamidin 29b und zur Diimidazoliny-Verbindung 29c.

2.3.2. 6-Formyl-2-indolylcarbonitril (33)

W.O. K e r m a c k hydrolysierte den 6-Cyano-2-indolyl-carbonsäure-ethylester mit Kaliumcarbonat in Ethanol zur Säure ⁶¹⁾ und wandelte diese in Acetylchlorid mit Phosphor(V)-chlorid in das Säurechlorid um ⁶¹⁾, das ich mit Ammoniak zum 6-Cyano-2-indolylcarboxamid (31) umsetzte.

Einfacher und rascher wurde das Carbonsäureamid 31 durch

direkte Ammonolyse des 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethyl-esters ⁶¹⁾ und -methylesters (25) in Methanol unter Druck erhalten.

Die unter 2.3.3. ausführlicher beschriebene Reduktion von Cyanogruppen zu Aldehyden mit Raney-Nickel und Natriumhypophosphit ^{87,88)} war auch auf Carbonsäureamide übertragbar und lieferte aus 31 in guten Ausbeuten 6-Formyl-2-indolylcarboxamid (32).

Zunächst versuchte ich 32 analog der Methode, die zum Dinitril 29a führt, mit Phosphortrichloridoxid ^{21,84b)} zu entwässern. Nach einem aufwendigen Reinigungsverfahren gelang es auch aus dem dunkelroten Rohprodukt ein gelbes, kristallines 6-Formyl-2-indolylcarbonitril (33) zu isolieren, allerdings in nur 6proz. Ausbeute.

Um diese Umsetzung besser steuerbar und vor allem ergiebiger zu gestalten, probierte ich die Dehydratisierung in verschiedenen Lösungsmitteln; einige seien genannt: Dimethylformamid, Acetessigester, Acetonitril, in Kombination mit Phosphortrichloridoxid, auch unter Zusatz von Basen, wie Pyridin und Piperidin, um das System abzupuffern, doch scheiterten alle diese Versuche.

Der entscheidende Durchbruch zu ergiebigeren Ausbeuten um 40-50 % an reinem 33 gelang, als ich das Lösungsmittel Tetrahydrofuran gemeinsam mit Phosphortrichloridoxid verwendete. Entscheidend für das Gelingen dieser Reaktion war eine genaue Zeitkontrolle, da bei zu langem Erhitzen der Lösung die im saueren Milieu sich kontinuierlich bildenden di- und polymeren Produkte dominierten. Diese unerwünschte Bildung von Nebenprodukten setzte sofort beim Erhitzen des Ansatzes ein und war durch eine fortschreitende Verfärbung der Lösung nach Dunkelrot erkennbar. Ein Zusatz von Dimethylformamid ⁸⁴⁾, der in der Literatur als Beschleuniger solcher Reaktionen und gleichzeitig als Puffer beschrieben ist, verschlechterte das ganze Verfahren; es resultierte ein nicht mehr aufzuarbeitendes, dunkelrotes Öl.

Das 6-Formyl-2-indolylcarbonitril (33) sollte als Basis sowohl für 2,6'-Biindole, die H. F i c k ⁶²⁾ und D. Z e h ⁸⁹⁾ auf anderen Wegen vergeblich zu synthetisieren versuchten, als auch für 2,6'-ethylenverbrückte Biindole, beide mit 2',6-flankierenden Amidinogruppen, dienen. Außerdem schien es möglich in 6-Stellung an 33 mit 21 eine "Phenoxystyryl-erweiterung" zu realisieren.

Doch alle Versuche diese Reihen zu erschließen scheiterten: Ich versuchte vergeblich 33 mit 10a – analog den in 2.1.1.-4. beschriebenen Kondensationen zu den Stilbenen 11a-d – in der basischen Schmelze zur entsprechenden Styrylverbindung, die anschließend mit Triethylphosphit zum Indol ringgeschlossen werden sollte, zu kondensieren. Ebenso führten die Kombinationen von 33 mit 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾, mit (6-Cyano-2-indolylmethyl)triphenylphosphoniumbromid ⁷⁹⁾ und mit 4-(4-Cyanophenoxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid (21) in W i t t i g - Reaktionen, oder variiert nach H o r n e r, nicht zu den Dinitrilen der oben genannten Verbindungen. Der Grund hierfür liegt wohl in einer zu geringen Carbonylaktivität von 33, doch zeigt 33 mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin im DC eine Hydrazonbildung.

Die Identität von 33 ist aufgrund des IR- und Massenspektrums und der Stickstoffanalyse voll bestätigt.

2.3.3. 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonitril (37b)

Da der wohl elegantere Zugang zu Diamidinen des 2,6'-Biindols auf der Basis von 33 versperrt war, suchte ich bereits während der Synthese von 33 nach Wegen, die die Erschließung dieses Ringsystemes erlaubten, wobei sich sowohl der 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester ⁶¹⁾ als auch der -methylester (25) als Grundlage anboten.

H. S t e p h e n veröffentlichte 1925 die bekannte Reduktion von Nitrilen mit Tetrachlorozinn(II)-säure zu Aldehyden ^{86,90)}. Bei dieser Aldehydsynthese machen sich auch

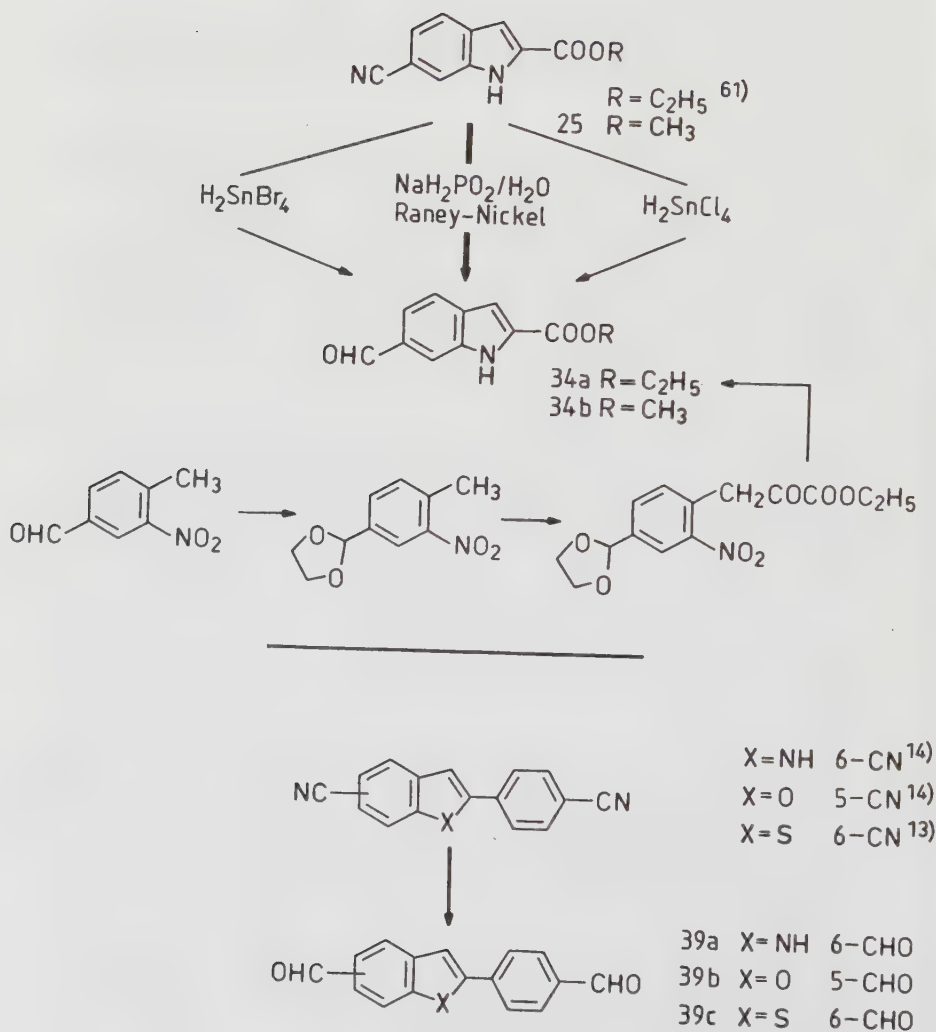
konstitutionelle Einflüsse des eingesetzten Nitrils hinsichtlich der Ausbeute an Aldehyd stark bemerkbar wie I.W. Williams⁹¹⁾ in einer kritischen Würdigung des Stephen'schen Verfahrens berichtete. Th. S. Gardner⁹²⁾ zeigte beim 3-Pyridinylcarbonitril die Abhängigkeit der Ausbeute an Aldehyd vom verwendeten Lösungsmittel.

Ich fand in meinen Versuchen, daß dieses Verfahren auf den 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester⁶¹⁾ übertragbar ist und am besten, in Ausbeuten um 45 % d.Th., gelingt, wenn man als Lösungsmittel Ether und Tetrahydrofuran verwendet. Dennoch eignete sich diese Methode aufgrund der begrenzten Ansatzgrößen, der Dauer der Umsetzung und der Aufarbeitung nicht, den gewünschten Aldehyd 34a in größerem Maßstab bereitzustellen.

G. Wittig bediente sich dieses Verfahrens zum Aufbau von Polyenkettten und studierte die Reduktionsmöglichkeiten mit Zinn(II)-chlorid und anderen niedrigwertigen Metallhalogeniden^{93,94)}. Er fand mit Zinn(II)-bromid in bromwasserstoffhaltigem Ether das geeignetste Reduktionsmittel für gewisse ungesättigte Nitrile⁹⁴⁾. Diese Reduktionsmethode führte beim 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester wenn auch nicht zu besseren Ausbeuten so doch rascher zum Aldehyd 34a, war jedoch auch ungeeignet zur Synthese grösserer Mengen.

Aus 4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd⁹⁵⁾, der als 1,3-Dioxolan mit Oxalsäure-diethylester basisch kondensiert und anschließend reduktiv ringgeschlossen wurde, war der Aldehyd 34a nach orientierenden Versuchen auch nicht befriedigend zugänglich.

Die Beobachtung, daß Raney-Nickel in Gegenwart von Natriumhypophosphit, dieses wird zum Phosphit oxidiert, Wasserstoff aus Wasser freisetzt und gleichzeitig seine katalytische Aktivität zurückbehält⁹⁶⁾, haben O.G. Bakberg und



B. S t a s k u n erfolgreich auf die Synthese von Aldehyden aus Nitrilen angewandt ⁸⁷⁾. Ein Arbeitskreis der SANDOZ AG, Basel, reduzierte analog Indolylcarbonitrile zu den entsprechenden Aldehyden ⁸⁸⁾.

Dieses einfache, bei 40-50°C und Normaldruck arbeitende Verfahren war auf den 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester ⁶¹⁾ und -methylester (25) ausgezeichnet übertragbar und lieferte bei einfacher Aufarbeitung und großen Ansätzen bis zu 95 % d.Th. an reinem 6-Formyl-2-indolylcarbonsäure-ethylester (34a).

Die Einfachheit und Ergiebigkeit verführte geradezu, diese Methode einmal auf Dinitrile auszudehnen und zum anderen, wegen ihrer milden Reaktionsbedingungen, zu versuchen, auch relativ instabile Indolderivate wie 26a und 27a zu reduzieren. Aus den entsprechenden Dinitrilen ^{13,14,35,67)} waren 2-(4-Formylphenyl)-6-indolylcarbaldehyd (39a), -5-benzofuranylcarbaldehyd (39b) und -6-benzo[b]thienylcarbaldehyd (39c) in 50-70proz. Ausbeuten zugänglich. Auch die sehr reaktiven 2-Hydroxymethyl-6-indolylcarbaldehyd (26b) und 2,6-Indoldiylldicarbaldehyd (27b) konnten nach beendeter Reduktion der Nitrile 26a und 27a in Ausbeuten um 60 % d.Th. isoliert werden.

Die beiden Aldehyde 34a und b zeigten im Gegensatz zu 33 Carbonylaktivitäten, die eine basisch katalysierte Kondensation mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) gestatteten. Die erhaltenen Styrylverbindungen 35a und b waren roh mit 5 bis 6, teils fluoreszierenden Nebenprodukten verunreinigt, doch erlaubte deren Löslichkeit in Aceton eine Abtrennung von den unlöslicheren Styrylverbindungen 35a und b.

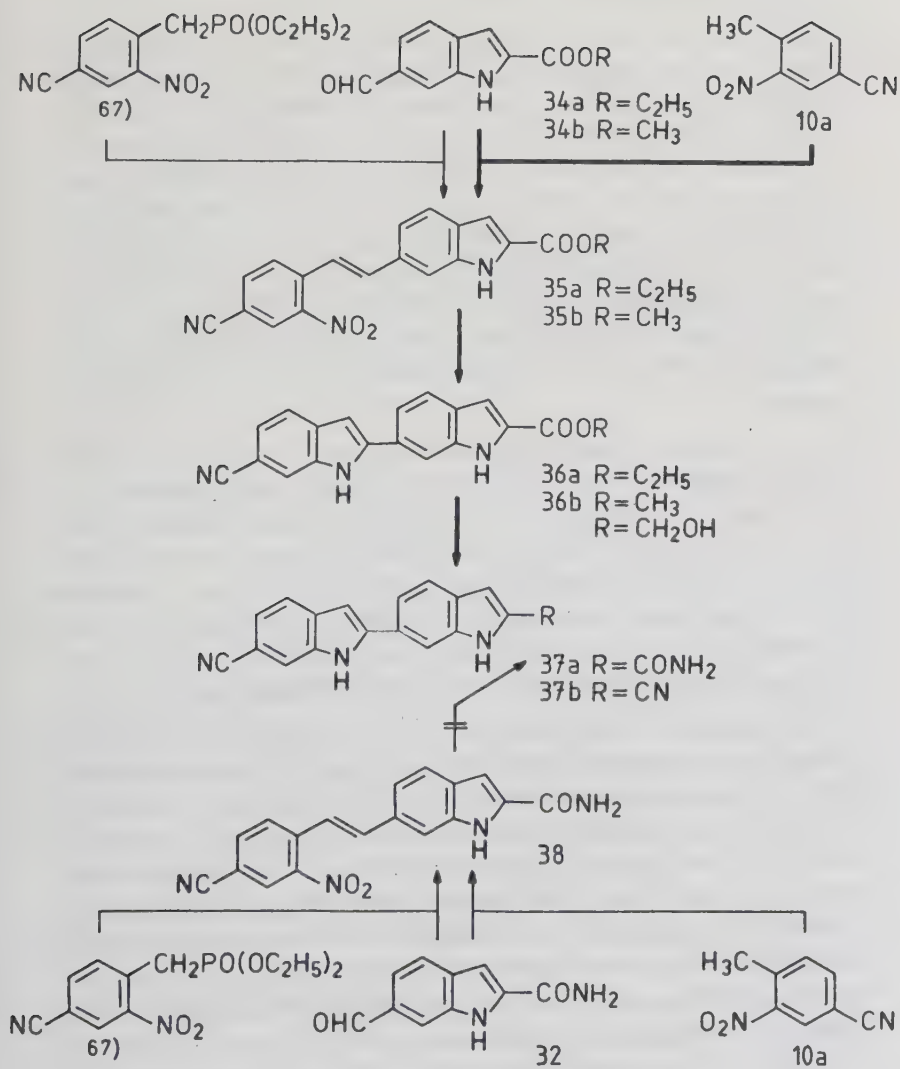
Beim 6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarbonsäure-ethylester (35a), der auch mit Hilfe der W i t t i g - H o r n e r - Reaktion aus 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾ und dem Aldehyd 34a gewonnen wurde, studierte ich die Bildungstendenz von Nebenprodukten in Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel (siehe 3.3.3. Tabelle 5).

Während in absol. Ethanol sowohl bei der Erst- als auch der isolierten Zweitfällung die Bildung von 35a (Schmp. 260°C ; $\text{hR}_F \sim 60$, nebst Spuren mit $\text{hR}_F \sim 20$) dominiert, tritt bei Verwendung von absol. Methanol, neben wenig 35a (m/e 361), ein Produkt in den Vordergrund, das im Massenspektrum einen Molekülpeak m/e von 379 zeigt, und durch Hydrolyse der Cyano-Gruppe zum Carbonsäureamid entstanden ist. Das isolierte Produkt, dessen IR-Spektrum eine nur noch schwache Nitrilbande zeigt, schmilzt bei $216\text{--}219^{\circ}\text{C}$ und erscheint im DC als gelbes Fleckenpaar mit $\text{hR}_F \sim 20$ und ~ 60 . Läßt man in absol. Dimethylformamid reagieren, so erhält man eine erste Fraktion, die mit 35a identisch ist, und eine zweite Fraktion, die aus dem mit der methanolischen Waschflüssigkeit vereinigten Filtrat der Erstfällung fällt und nach Schmelzpunkt, IR-Spektrum und DC dem aus Methanol isolierten Produkt gleicht. Da bei der Reaktion in Ethanol und Dimethylformamid auch mit Natriummethylatlösung alkalisiert wurde, ist der Grad der Hydrolyse abhängig von der Konzentration an Methanol während der Umsetzung.

Interessant war es nun zu wissen, ob auch bei dem zu 35a führenden Schmelzverfahren eine Verseifung stattgefunden hat. Dieses Problem wurde mit Hilfe der Differential-Thermo-Analyse (DTA) gelöst. Die DTA des aus Methanol erhaltenen Produktes zeigt zwei, etwa gleichstarke Schmelzpeaks bei 214.8° und 286.4°C . Im Schmelzblock läßt sich dieses Produkt folgendermaßen charakterisieren: Die bei 219°C vorliegende, klare Schmelze erstarrt bei weiterem, kontinuierlichen Erhitzen unter Gasblasenentwicklung im Intervall von $230\text{--}240^{\circ}\text{C}$ zu langen Nadeln, die dann bei $284\text{--}288^{\circ}\text{C}$ wieder schmelzen. Tatsächlich wird nun bei der DTA des aus der Schmelze gewonnenen 35a der stark auftretende Peak bei 261.4°C von einem sehr schwachen bei 218.5°C begleitet, der nach dem Umlösen verschwindet. Auf der Dünnschicht ist der Fleck mit $\text{hR}_F \sim 20$ nicht detektierbar.

Trotz ihrer Schwerlöslichkeit in den meisten, gängigen

FORMELSCHEMA 7



Lösungsmitteln konnten der 6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarbonsäure-ethylester (35a) und -methylester (35b) in Triethylphosphit glatt zu 36a und b, den ersten Vertretern der bisher unbekannten 2,6'-verknüpften Biindole, ringgeschlossen werden.

Zur Umwandlung der Estergruppe zum Nitril bot sich nun der bereits zu 29a beschrittene Weg an: Reduktion zum Alkohol, Oxidation zum Aldehyd, Umsetzung zum Oxim, das zum Nitril entwässert wird. Dieser Weg war jedoch nicht gangbar, da sich weder der nach dem C a d o g a n - Ringschluß erhaltene 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonsäure-ethylester (36a) noch der -methylester (36b) mit Lithiumaluminiumhydrid oder Calciumiodid/Natriumborhydrid vollständig, trotz überschüssiger Reduktionsmittel, zum Alkohol reduzieren ließen. Eine säulenchromatographische Trennung des Gemisches war trotz der hR_F -Differenz von ~ 35 nicht durchführbar.

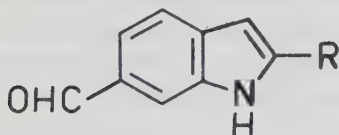
Nun sollte durch basische Kondensation von 2-Hydroxymethyl-6-indolylcarbaldehyd (26b) mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) und mit 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat nach W i t t i g - H o r n e r das entsprechende "Stilben" aufgebaut und der Ringschluß zum gewünschten Alkohol nachgezogen werden. Doch scheiterten beide Möglichkeiten die Styrylverbindung darzustellen an der Basenlabilität von 26b; die Ansätze färbten sich dunkel und polymerisierten.

Als Konsequenz wurde am Modell 25 die Ammonolyse der Estergruppe zum Carbonsäureamid 31 und dessen Entwässerung zum Nitril 29a erfolgreich studiert. So gelang die Umsetzung des in einer Methanol/Dimethylformamid-Mischung gelösten Esters 36a mit Ammoniak zum 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarboxamid (37a). Die nachfolgende Dehydratisierung des Carbonsäureamids 37a in Tetrahydrofuran und Phosphortrichloridoxid, analog dem zu 33 führenden Verfahren, darf aufgrund des dünn-schichtchromatographischen Ergebnisses als realisiert angesehen werden, doch konnte das 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonitril (37b) trotz variierter Auf-

arbeitung der hydrolysierten Ansätze nicht isoliert werden. Die Gewinnung von 37b gelang schließlich bei Verwendung von Nitrobenzol als Lösungsmittel.

Da 6-Formyl-2-indolylcarboxamid (32) reduktiv mit Natriumhypophosphit und Raney-Nickel aus dem Nitril 31 gut zugänglich war, bot es sich zur Kondensation mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) an. Das allerdings nur bescheiden isolierte 6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarboxamid (38) vollzog jedoch den C a d o g a n - Ringschluß in Triethylphosphit zum Biindol 37a nicht.

Die in 3.3.2. und 3.3.3. durchgeführten Versuche von den in 2-Stellung verschiedenen substituierten Indolyl-6-carbaldehyden mit den Substraten 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) oder 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾ führen zu folgender Reihenfolge der Umsetzungsmöglichkeiten:



R: COOC_2H_5 (34a) > COOCH_3 (34b) > CONH_2 (32) > CN (33)

Während 34a mit 10a auch unter drastischeren Reaktionsbedingungen zu 35a reagiert, fordert 34b zum Aufbau von 35b wesentlich mildere Bedingungen von Temperatur und Konzentration an Base. Aus 32 bildet sich, analog 34b, die Styrylverbindung 38 nur noch in bescheidenen Ausbeuten, während 33 unter denselben Bedingungen die erwartete Bildungstendenz zur gewünschten Styrylverbindung nicht mehr in befriedigendem Maße zeigt.

2.3.4. 2-[2-(4-Cyanophenyl)-6-indolyl]-6-indolyl-carbonitril (46a)

Für den Aufbau eines dem L o e w eschen Bibenzimidazol (L 33258) ^{41,42,43)} äquivalenten 2'-Phenyl-2,6'-biindols bot sich vernehmlich der bereits in 3.3.3. praktizierte Weg an. Zur Verwirklichung dieser Absicht benötigte ich einen reaktiven 2-Phenyl-6-indolylcarbaldehyd, der in 4-Stellung am Phenylrest einen Substituenten trägt, der eine einfache Umwandlung in eine Cyanogruppe zuläßt.

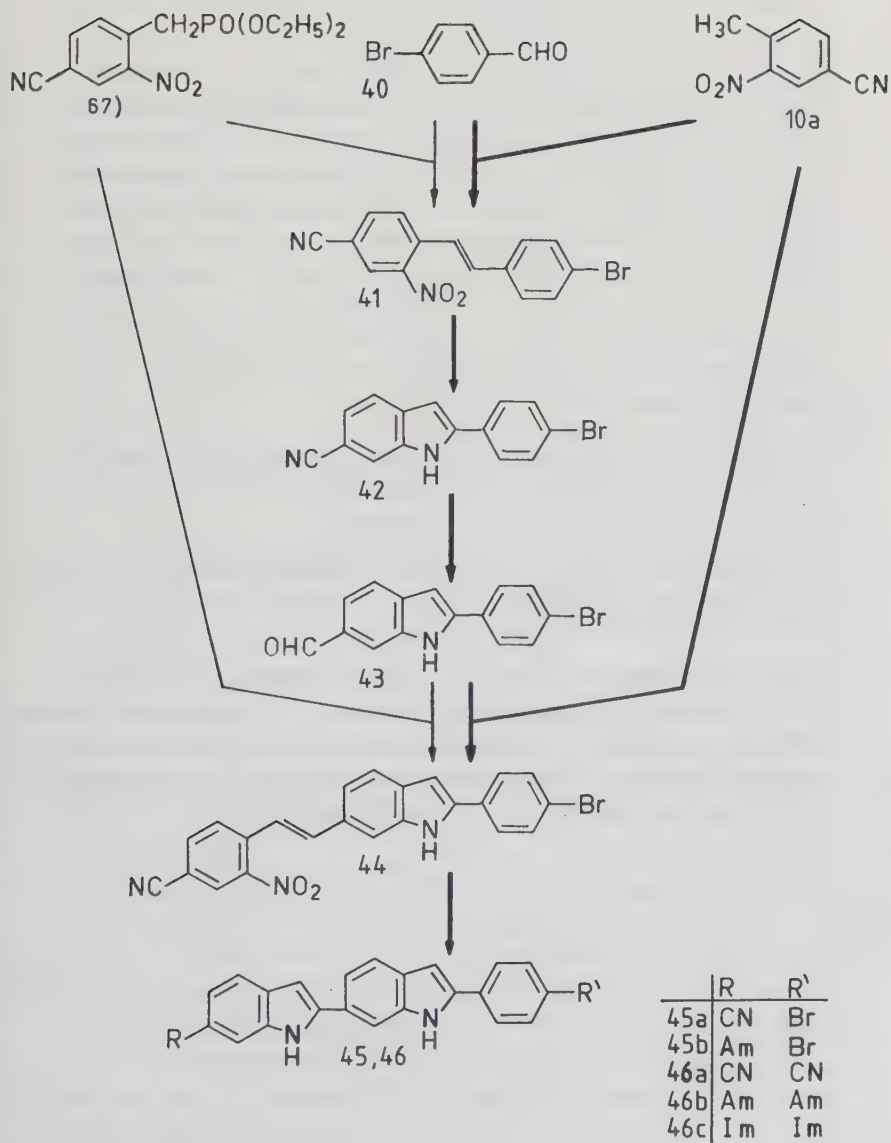
Der 2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbaldehyd (43) vereinigte diese geforderten Eigenschaften.

Die Darstellung des 4'-Brom-4-cyano-2-nitrostilbens (41) aus 4-Brombenzaldehyd (40) und 10a folgt den bei der Synthese von 11a-d gewonnenen Erfahrungen. Das nach dem Ringschluß in Triethylphosphit aus 41 zugängliche 2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbonitril (42) ²⁸⁾ bestätigte wiederum die mit der Natriumhypophosphit/Raney-Nickel-Reduktionsmethode bereits vielfach erhaltenen, ausgezeichneten Ergebnisse: Das Nitril 42 reagierte in 86proz. Ausbeute zum 2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbaldehyd (43).

Das als Zwischenverbindung benötigte [2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-2-nitro-4-styrylcarbonitril (44) konnte auf zweierlei Weise gewonnen werden. Der bereits bekannte Weg, 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾ mit einem Aldehyd, hier 43, umzusetzen, führte in 43proz. Ausbeute zum Erfolg. Auch hier war eine mögliche Hydrolyse der Cyano-Gruppe, wie in 3.3.3. beschrieben, mit Methanol als Lösungsmittel zu beobachten, die in Dimethylformamid ausblieb.

Etwas bessere Ausbeuten an 44 ließen sich bei der Kondensation von 10a mit dem Aldehyd 43 unter Katalyse von Piperidin erzielen. In beiden Fällen war keine Bildung eines cis/trans-Isomerengemisches zu beobachten; man erhielt das reine trans-Produkt.

FORMELSCHEMA 8



Der sich anschließende Ringschluß zu 45a gelang allerdings nur in 42proz. Ausbeuten, die deutlich unter den Ergebnissen lagen, die die meisten anderen, von mir in gleicher Weise durchgeführten Ringschlüsse ($\sim 55-75\%$) erbrachten. Als Nebenprodukte müssen Amine und nach *S u n d b e r g* 81) über die 3-Stellung verdoppelte Indole, 3-Indolylphosphonsäure-diethylester sowie 1-Ethoxyindole angenommen werden. Da bei den meisten anderen Ringschlüssen die Indole bereits während der Siedezeit ausfielen, ergab sich hier, auch beim Abkühlen der bräunlichen Lösung, kein Niederschlag. Es läßt sich vermuten, daß die aufgezählten Nebenprodukte als Lösungsvermittler dienen und so eine quantitativere Gewinnung von 45a verhindern. Erst nach dem Verjagen eines Großteils des Lösungsmittels konnte das 2-[2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarbonitril (45a) isoliert werden.

45a wurde durch den bewährten, allerdings arbeitsintensiven "Nitrilaustausch" zum 2-[2-(4-Cyanophenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarbonitril (46a) umgewandelt.

Das aus dem Nitril 45a erhaltene Amidiniumchlorid 45b zeigt deutlich seine Verwandtschaft zur HOECHST-Verbindung L 43358 (VIa) 20).

Die beim Dinitril 46a und der daraus gewonnenen Diamidino- und Diimidazolinyll-Verbindung 46b und c verlängerte, durchlaufende Konjugation führt zu einer Verschiebung der **Fluoreszenzfarbe** nach längeren Wellenlängen, so daß sie bei diesem Molekültyp einen grünstichigen Ton erhält.

2.4. Imidazolinyl-Verbindungen des 1,3-Bisphenyl-triazens, 1,5-Bisphenoxypentans, trans-1,2-Bis(2-benzofuranyl)ethylens, 2-Phenylbenzofurans und 2-Phenylbenzo[b]thiophens

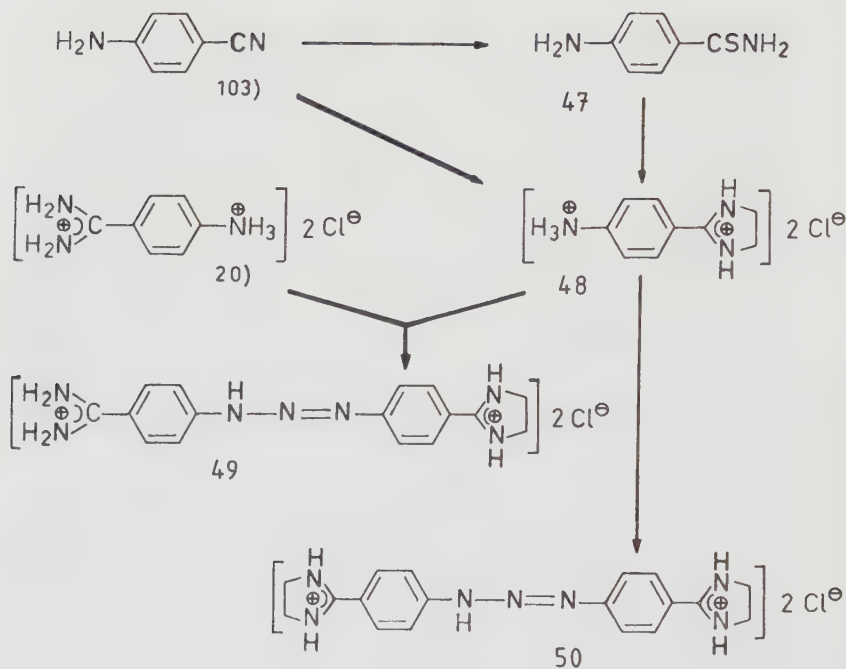
Das als Schlüsselsubstanz für die beiden Triazene 49 und 50 benötigte 2-(4-Aminophenyl)-2-imidazolin (48) wurde einerseits einstufig ¹⁰²⁾, einfach durch Umsetzung von 4-Aminobenzonitril ¹⁰³⁾ in schwefelwasserstoffhaltigem Ethylendiamin gewonnen, andererseits zweistufig ⁴⁶⁾ über isoliertes 4-Aminophenylthiocarboxamid (47) mit anschließendem Kochen in Ethylendiamin.

Das diazotierte 48 kuppelte im sehr schwach saueren Milieu mit sich selbst zum 1,3-Bis[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]-triazen (50) ²⁰⁾ und mit 4-Aminobenzamidin zum 1-(4-Amidinophenyl)-3-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]triazen (49) ebenso glatt wie das diazotierte 4-Aminobenzamidin mit sich selbst zum Berenil ^{R 9,20)}.

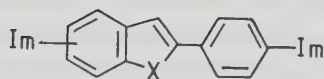
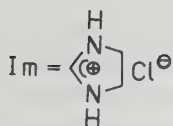
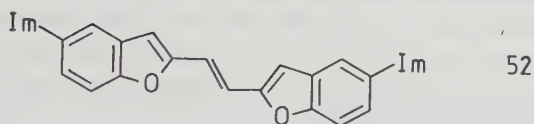
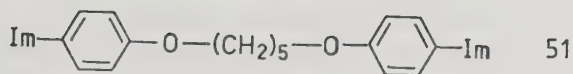
Zur Darstellung der Diimidazoline des 1,5-Bisphenoxypentans, trans-1,2-Bis(2-benzofuranyl)ethylens, 2-Phenylbenzofurans und 2-Phenylbenzo[b]thiophens leitete man in die Lösung der entsprechenden Dinitrile ^{13,14,35,37,38,104)} in Dimethylformamid und Piperidin Schwefelwasserstoff ein und erhielt die nicht näher charakterisierten Thioamide, die in siedendem Ethylendiamin rasch zu den obigen Verbindungen reagierten ⁴⁶⁾. Durch Protonierung dieser Basen mit 2N Salzsäure erhielt man die Diimidazolin-dihydrochloride 51, 52, 53a und b.

Das Dinitril des trans-1,2-Bis(2-benzofuranyl)ethylens ^{37,38)} fiel durch seine Schwerlöslichkeit in Dimethylformamid und in anderen hochsiedenden, gut lösenden Flüssigkeiten, z.B. γ -Butyrolacton, Dimethylsulfoxid, Tetramethylharnstoff u.a., auf. Aufgrund dessen erforderte die Umsetzung zum Thioamid eine vergleichsweise große Lösungsmittelmenge an dem noch am besten geeignetsten Dimethylformamid und eine erhöhte Temperatur bei der Reaktion mit Schwefelwasserstoff.

FORMELSCHEMA 9

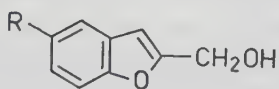


FORMELSCHEMA 10



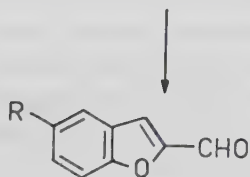
53a X=O 5-Im

53b X=S 6-Im



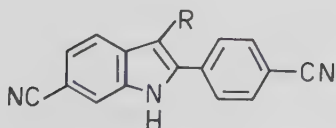
105) R=Br

38) R=CN



54a R=Br

54b R=CN



14) R=H

55 R=CN

2.5. Oxidation von 2-Hydroxymethyl-Verbindungen des Benzofurans mit Chrom(VI)-Verbindungen

Da 5-Brom-2-benzofuranylcarbaldehyd (54a) ³⁷⁾ eine Schlüsselsubstanz zum Aufbau des chemotherapeutisch interessanten trans-1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)ethylens ^{37,38)} darstellt, und da die Umsetzung der entsprechenden Hydroxymethyl-Verbindung ¹⁰⁵⁾ mit aktiviertem Mangandioxid zum Aldehyd 54a sehr von der Qualität des verwendeten Mangandioxids abhing, wurde die Chrom(VI)-Oxidation in Lösung als Alternative ausprobiert. Bei der Verwendung von Kaliumdichromat in Ether ^{37,106)} fand eine kontinuierliche Oxidation statt, d.h. bei noch nicht vollständig umgesetztem Alkohol zum Aldehyd 54a wurde dieser bereits weiter zur Carbonsäure oxidiert.

Die bereits ausführlich studierte Oxidation mit einem in situ erzeugten Chromtrioxid-Pyridin-Komplex ^{106,107)} in absolutierten Lösungsmitteln, welche G.I. P o s s und Mitarbeiter ¹⁰⁸⁾ zur Umwandlung von säuresensitiven Alkoholen in Carbonylverbindungen vorstellten, arbeitet auch beim 5-Brom-2-benzofuranylmethanol ¹⁰⁵⁾ einwandfrei: Die Umsetzung erfolgt selektiv zum Aldehyd 54a, ist nach 20 Minuten beendet und liefert den reinen Aldehyd in ausgezeichneten 70 Prozenten, leidet jedoch an der Notwendigkeit besonders wasserfreier Lösungsmittel.

Bei der Oxidation von 2-Hydroxymethyl-5-benzofuranylcarbonitril ³⁸⁾ erhielt man mit diesem Verfahren hingegen nur geringe Ausbeuten an unserem Schlüsselprodukt 2-Formyl-5-benzofuranylcarbonitril (54b).

2.6. 2-(4-Cyanophenyl)-3,6-indoldiylldicarbonitril (55)
 3,6-Dicyano-2-(4-cyanophenyl)indol (55)

Nucleophile Verbindungen addieren sich leicht an Sulfonyl-isocyanate. Indole reagieren mit dem von R. G r a f ¹⁰⁹⁾ entdeckten, elektrophilen Chlorsulfonylisocyanat (CSI) in einer direkten Substitution zu 3-Indolylcarbonsäureamid-N-sulfochloriden ^{110,111)}.

G. L o h a u s ¹¹²⁾ fand, daß sich solche Carbonsäureamid-N-sulfochloride mit Carbonsäureamiden, z.B. Dimethylformamid, Formamid, Dimethylacetamid, N-Methyl- α -pyrrolidon u.a., zu Nitrilen umsetzen.

Durch die Kombination beider Reaktionen gelang mir die direkte Einführung der Cyanogruppe in die 3-Stellung des 2-(4-Cyanophenyl)-6-indolylcarbonitrils: Dieses Nitril ^{14, 67)} reagiert in Nitrobenzol mit CSI zum 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-indolylcarbonsäureamid-N-sulfochlorid, das sich mit Dimethylformamid sehr glatt in 56proz. Ausbeute — berechnet auf beide Stufen — zum 2-(4-Cyanophenyl)-3,6-indoldiylldicarbonitril (55) umsetzt.

2.7. UV-Absorptions- und Fluoreszenzmessungen*

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem ZEISS-Spektralphotometer DMR 21 mit dem Monochromator M 4 Q III aufgenommen. Die Meßergebnisse der 10^{-5} molaren Lösungen wurden in den HP Calculator 9820A eingegeben und durch einen angeschlossenen Plotter im halblogarithmischen Koordinatensystem ausgedruckt. Als universelles Lösungsmittel diente gereinigtes Dimethylformamid (n_D^{22} 1.4269; Lit. ^{119c)} n_D^{25} 1.4269), in dem alle Substanzen gut löslich waren.

* Herrn G. H a r b a u m - N e u h a u s danke ich für die Hilfe bei der Aufnahme der Spektren.

Die Fluoreszenzspektren wurden mit dem FARRAND-Spektralfluorometer MK 1 aufgenommen. Von allen Substanzen wurden 10^{-6} molare Lösungen in gereinigtem Dimethylformamid eingesetzt. Die Spektren ließ man ebenfalls über den obigen Plotter laufen.

Die bei den Indolen durchgeführten, synthetischen Veränderungen hatten folgenden Einfluß auf die UV-Absorption:

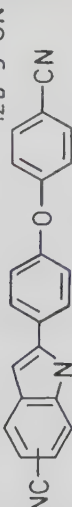
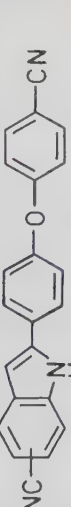
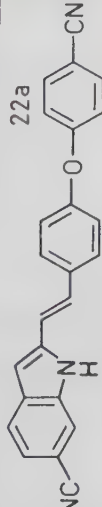
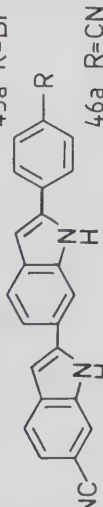
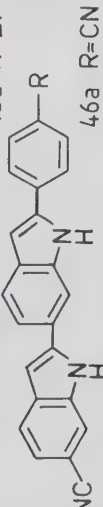
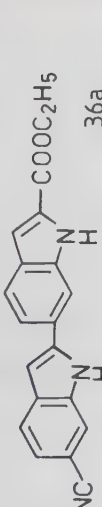
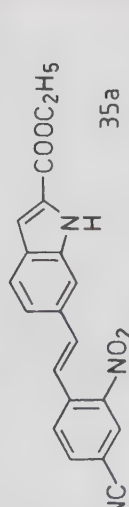
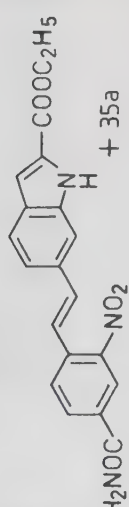
Die "Phenoxyerweiterung" bewirkt eine Verschiebung der Absorption um 34 nm nach kürzeren Wellenlängen; dies zeigt der Übergang vom 2-(4-Cyanophenyl)-6-indolylcarbonitril⁶⁷⁾ zum 2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolylcarbonitril (3b). Eine geringe Blauverschiebung um 3 nm ergibt sich, wenn die Cyanogruppe am "phenoxyerweiterten" Indol von C-6 nach C-5 (3b $\rightarrow$ 12b) wandert.

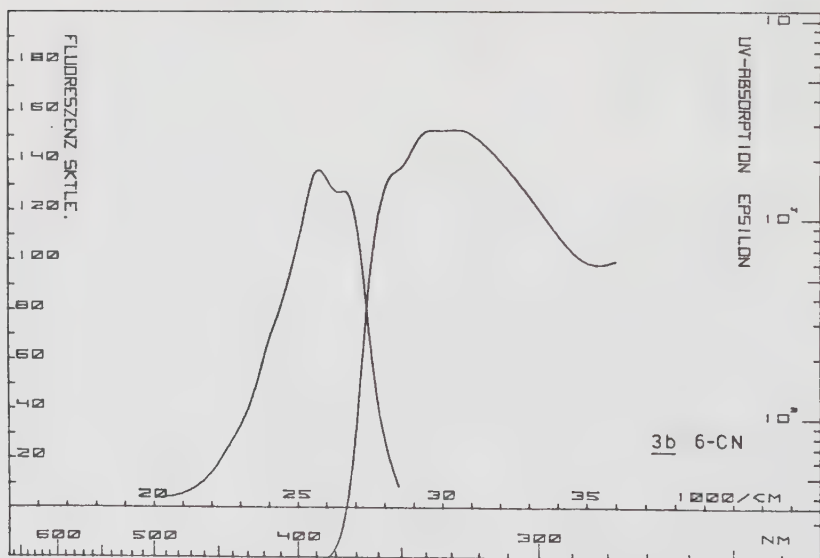
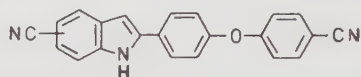
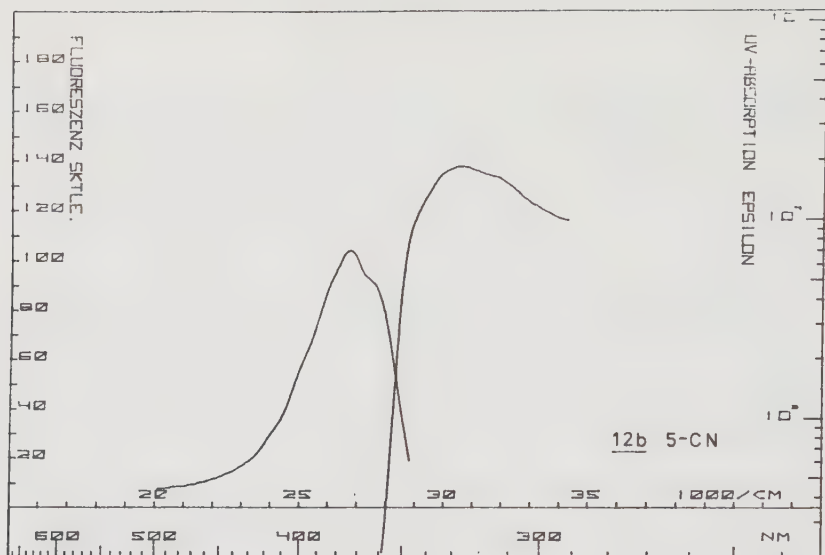
Die zum Indolkern in Konjugation stehende Vinylgruppe bewirkt einen bathochromen Effekt (52 nm), der beim Übergang von 3b zu 22a deutlicher ausfällt als beim Übergang vom 2-(4-Cyanophenyl)-6-indolylcarbonitril⁶⁷⁾ zum 2-(4-Cyanostyryl)-6-indolylcarbonitril⁶⁷⁾ (26 nm). Beide Styrylverbindungen absorbieren im Bereich von 360-390 nm.

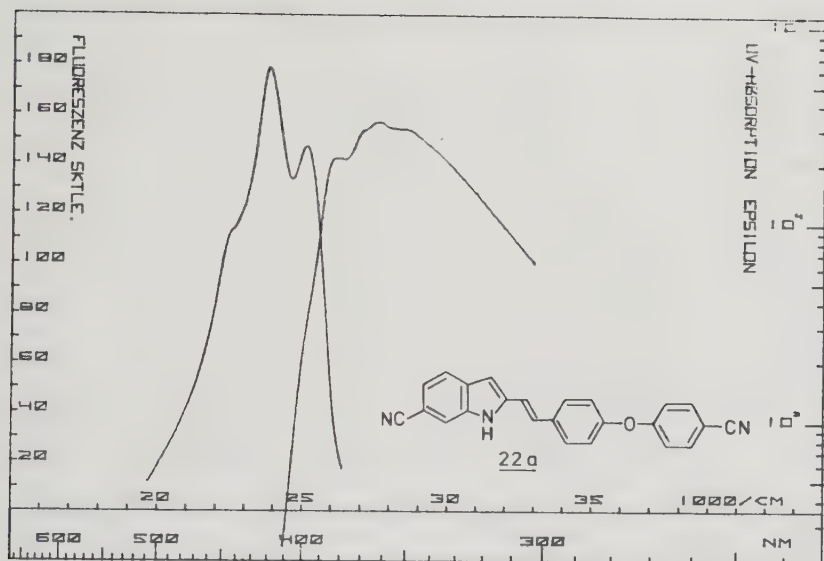
Die bei der Substitution der Brom- durch die Cyanogruppe am 2'-Phenyl-2,6'-biindol (45a $\rightarrow$ 46a) gefundene Verschiebung nach längeren Wellenlängen stimmt mit den Angaben von A. A l b e r t¹²⁴⁾ überein.

Die Styrylverbindung 35a absorbiert bei 345 nm, die aus 35a und 6-(4-Carbamoyl-2-nitrostyryl)-2-indolylcarbon säure-ethylester bestehende Produktmischung bei 340 nm.

Der Ringschluß von 35a zum 2,6'-Biindol 36a bewirkt eine Rotverschiebung um 15 nm.

VERBINDUNG	NR.	UV-ABSORPTION		FLUORESZENZ				
		$\nu_{\max}$ $\times 10^3 \text{ cm}^{-1}$	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon_{\max}$ $\times 10^{-3}$	$\lambda_{\max}$ Anregung (nm)	$\nu_{\max}$ $\times 10^3 \text{ cm}^{-1}$	$\lambda_{\max}$ (nm)	Verstär- kung
 12b 5-CN  3b 6-CN		30.5	328	24.9	325	26.7	375	0.3
		30.2	331	35.7	341	25.5	392	5
 22a		26.1	383	27.9	365	23.8	421	2.5
		27.5	364	40.9				
 45a R=Br  46a R=CN		26.7	375	60.2	373	23.8 22.7	420 440	5
		25.8	388	57.2	374	21.5	465	2
 36a		27.8	360	46.8	358	25.3 24.4	396 409	5
 35a		29.0	345	24.0	—	—	—	—
 35a		29.4	340	26.5	—	—	—	—



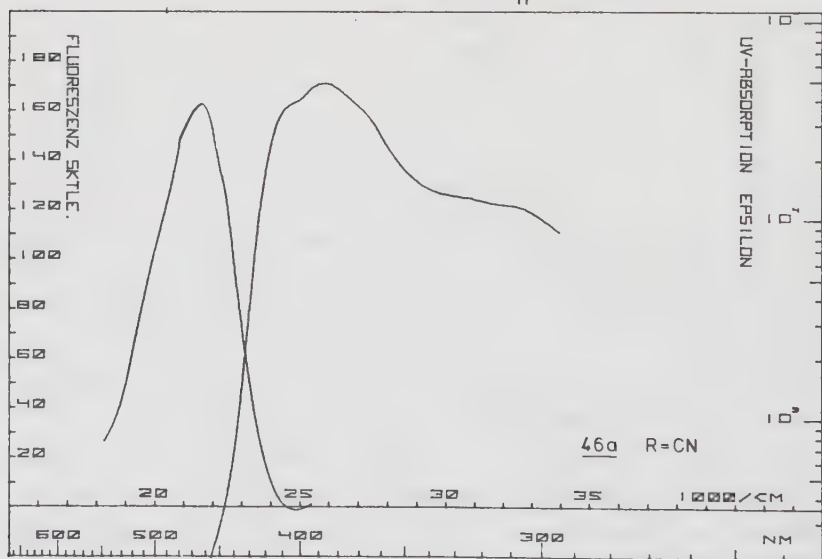
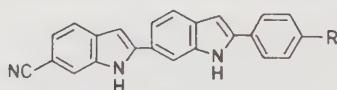
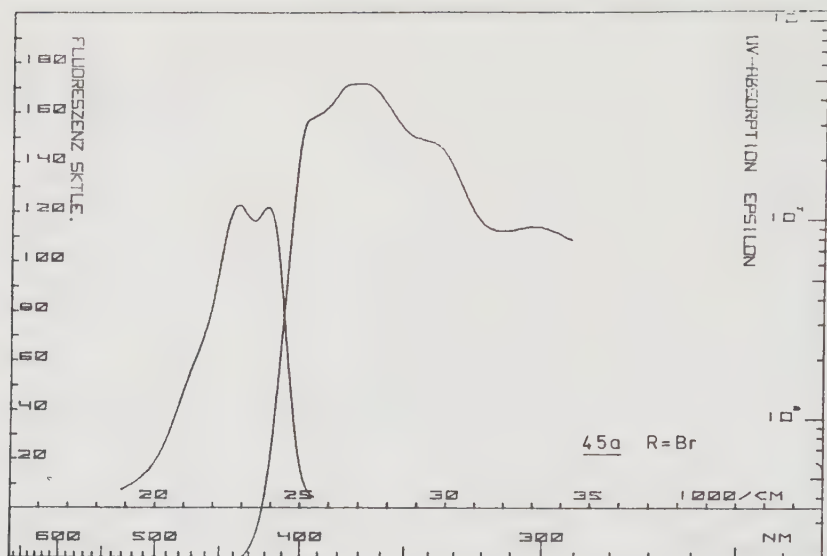


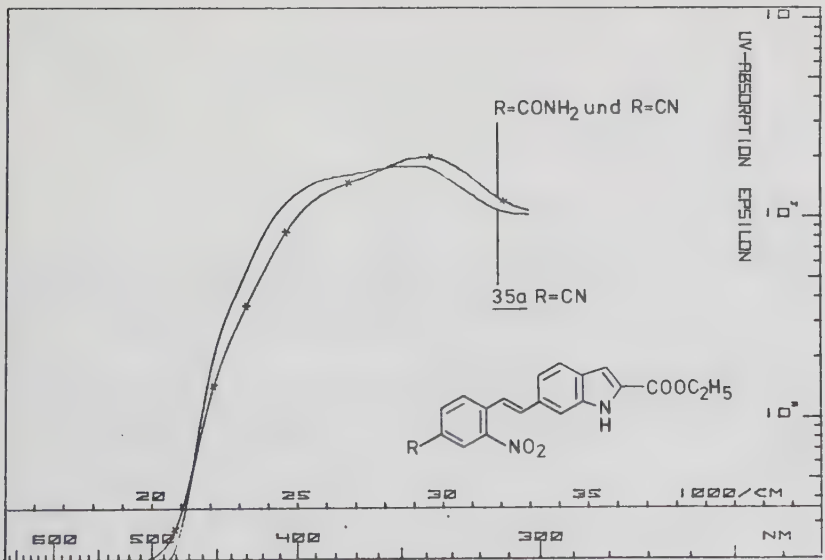
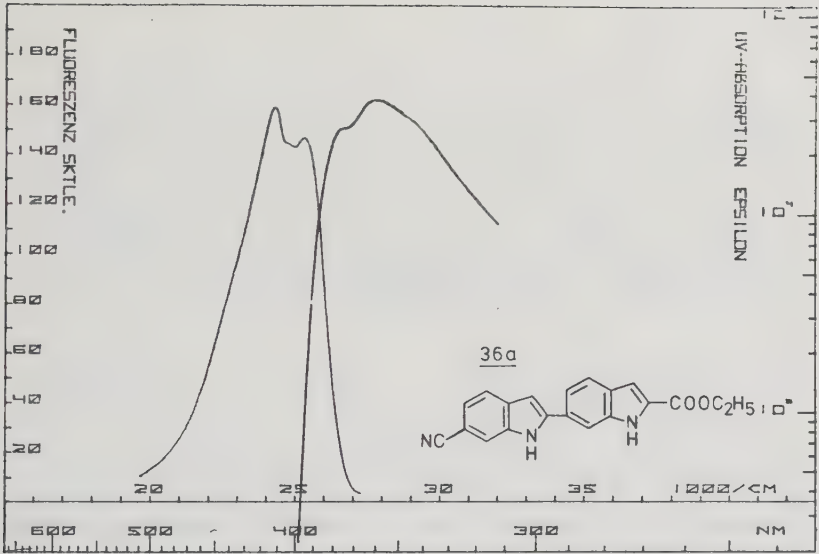
Vergleicht man die Fluoreszenz der variierten Indole, so bewirkt auch hier die "Phenoxyerweiterung" eine hypsochrome Verschiebung der Maxima, beim 2-(4-Cyanophenyl)-6-indolylcarbonitril ⁶⁷⁾ zum 2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolylcarbonitril (3b) um 25 nm und bei den entsprechenden Molekülen mit Vinyleinschiebung um 36 nm.

Bei der Fluoreszenz macht sich die Wanderung der Cyanogruppe am Indolring von C-6 nach C-5 (3b $\rightarrow$ 12b), deutlicher als bei der UV-Absorption, mit einer Blauverschiebung von 17 nm bemerkbar.

Das Fluorogen -CH=CH- bewirkt beim Übergang von 3b nach 22a eine Rotverschiebung um 29 nm.

Die bei den 2'-Phenyl-2,6'-Biindolen 45a und 46a vorliegenden, lange durchlaufende Konjugation führt zu einer Lage der Maxima bei längeren Wellenlängen, das bei der Cyanoverbindung 46a bei 465 nm und damit um 45 bzw. 25 nm höher liegt als bei der Bromverbindung 45a.





46a zeigt in methanolischer Lösung eine grünlich-gelbe Fluoreszenzfarbe. Die Länge der durchlaufenden Konjugation ist in 46a vergleichbar mit der bei den von H.P. Wolff⁶⁷⁾ synthetisierten Indolen, 1,4-Bis(6-cyano-2-indolyl)benzol und trans-1,2-Bis(6-cyano-2-indolyl)-ethylen. Auch die Fluoreszenzmaxima dieser beiden Verbindungen und von 46a liegen nahe beisammen (460 nm).

2.8. Massenspektren

2.8.1. Die als o-Nitrostilbenderivate anzusprechenden Vorstufen (11a-d) der "phenoxyerweiterten" Indole zeigen massenspektroskopisch eine breite, teilweise unübersichtliche Fragmentierung, die vermuten läßt, daß die nötigen hohen Verdampfungstemperaturen thermische Veränderungen vor der Ionisation bewirken.

Im Gegensatz dazu sind die Massenspektren der "phenoxyerweiterten" Indole sehr peakarm; dies liegt in den stabilen Ringsystemen und ihrer Molekülionen begründet. Das Zerfallsmuster ist bei den vorliegenden 2-(4-Phenoxyphenyl)-indolen (3b, 12a und b) gleich:

12b: $C_{22}H_{13}N_3O$ (335.37)

MS (70 eV): $m/e = 335 (M^+)$, $308 (M - HCN)$,
 $281 (M - 2 HCN, 308 - HCN)$, $233 (M - C_6H_4CN)$,
 $217 (M - OC_6H_4CN)$, $205 (233 - CO)$.

Nach der CO-Abspaltung resultiert ein in 2-Stellung an den Indolkern (mit positiviertem Stickstoff) geknüpftcs Fulven.

2.8.2. Die Massenspektren der Cyanoverbindungen des 2,6'-Biindols (37b) und des 2'-Phenyl-2,6'-biindols (46a) sind durch ausgesprochene Peakarmut charakterisiert. Aufgrund der Stabilität der kondensierten Ringsysteme und ihrer Molekülionen treten, abgesehen von der sehr geringen Abspaltungstendenz von HCN-Bruchstücken, weitere Fragmente erst unterhalb der doppelt geladenen Molekülionen auf.

37b: $C_{18}H_{10}N_4$ (282.31)

MS (70 eV): $m/e = 282 (M^+)$, 255 ($M - HCN$),
228 ($M - 2 HCN$, 255 - HCN).

46b: $C_{24}H_{14}N_4$ (358.41)

MS (70 eV): $m/e = 358 (M^+)$, 331 ($M - HCN$).

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

3.1.1. Angaben zu Methoden, die der analytischen Charakterisierung der Substanzen dienen

Die Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 Stunden über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Die Aufschlüsse wurden in einer W u r z s c h m i t t - Mikrobombe durchgeführt.

Die Brechungsindices wurden mit dem Refraktometer nach A b b e Modell I der Firma CARL ZEISS, Jena, bestimmt.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden Glasplatten (20 x 20 cm) mit Kieselgel G (Typ 60) nach S t a h l (MERCK AG) beschichtet und bei 120°C (Umluft) zwei Stunden lang aktiviert oder DC-Alufolien Kieselgel 60 (5 x 7,5 cm) (MERCK AG) verwendet. Als mobile Phase diente eine Mischung aus Toluol und Aceton, 9+1 - abweichende Daten sind angegeben. Zur Bestimmung der hR_F -Werte ($R_F \times 100$) 120) von Amidinium- und Imidazolinium-hydrochloriden diente als Fließmittel salzsauer gesättigtes Butanol (FM I) oder eine Mischung aus 6 Teilen Isopropanol, 2 Teilen Eisessig und 2 Teilen Wasser (FM II).

Die Auswertung der DC erfolgte im UV-Licht eines Fluotest-Gerätes "Original Hanau" Typ 5201 oder Typ 5301 der QUARZ-LAMPEN GMBH, Hanau, bei 254 nm und/oder 360/366 nm. Die zur Detektion benötigten Sprühreagenzien wurden nach den Angaben der Firma MERCK AG ⁵⁶⁾, Darmstadt, hergestellt.

Die Elementaranalysen wurden bei A. BERNHARDT, Elbach, oder bei Dr. F. und E. PASCHER, Bonn, durchgeführt.

Die Molmassebestimmungen* wurden mit dem Dampfdruckosmometer der Firma KNAUER, Berlin, durchgeführt.

Die Schmelzpunkte wurden in einem Kupferblock nach L i n d - s t r ö m oder in dem Schmelzpunktsgerät BÜCHI 510 der Firma BÜCHI LABORATORIUMS-TECHNIK AG, Flawil (Schweiz), bestimmt - sie sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren* wurden in Kaliumbromid-Preßlingen (KBr) mit den PERKIN-ELMER-Infracord-Spektralphotometern, Modell 137 und 457, aufgenommen.

Die Massenspektren** wurden mit den VARIAN-ATLAS-Geräten CH 4 und MAT 311 A erhalten.

Titrationen:

Bei den angegebenen, potentiometrischen Bromidbestimmungen wurde ein Aufschluß in einer W u r z s c h m i t t - Mikrobombe durchgeführt und das vorliegende Bromat mit 10proz. Natriumsulfitlösung zum Bromid reduziert.

Bei den potentiometrischen Chloridbestimmungen wurde das entsprechende Salz (oder der Aufschluß) in 25-50 ml Aqua bidest. gelöst und mit 2N Salpetersäure angesäuert. Als Meßelektrode diente für die salpetersauernden Bromid- bzw. Chloridlösungen ein blankes Silberblech und als Bezugs-elektrode eine gesättigte Kalomelelektrode. Die Titrationen wurden mit dem Titrigraph der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, bestehend aus dem Titrator TTT 1 c, der Autobürette ABU 12 und dem Schreiber SBR 2 c, durchgeführt. Es wurde

* Für die Aufnahme der IR-Spektren und die Bestimmung der Molmassen darf ich mich bei Frau Dr. G. V o l z , Frau K. B e c k e r und Frl. A. M a r s i n g , Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der FAU Erlangen-Nürnberg, bedanken.

** Für die Erstellung der Massenspektren und deren Diskussion danke ich Herrn Dr. A. H a a g , Institut für Organische Chemie der FAU Erlangen-Nürnberg.

unter mechanischem Rühren mit einer 0.1N Silbernitratlösung ($0.1N \text{ AgNO}_3$) titriert.

Die wasserfreien Titrationsen wurden mit 0.1N Perchlorsäure ($0.1N \text{ HClO}_4$) in Dioxan mit dem Titrigraph der Firma RADIO-METER, Kopenhagen, bestehend aus dem Titrator TTT 60, dem pH-Meter PHM 64, der Autobürette ABU 13 und dem Schreiber REA 160, durchgeführt. Als Elektroden dienten die RADIO-METER-Glaselektrode G 202 b und die RADIOMETER-Kalomelektrode K 401. Als Lösungsmittel für die Hydrochloride benutzte man eine 0.1N Quecksilber(II)-acetat Lösung in wasserfreiem Eisessig. Die Titereinstellung der verwendeten 0.1N Perchlorsäure erfolgte gegen Kaliumhydrogenphthalat p.a. in wasserfreiem Eisessig.

3.1.2. Angaben zu allgemein präparativen Methoden

Als Aktivkohle diente Carbo medicinalis DAB 7 der Firma MERCK AG, Darmstadt.

Das verwendete Ammoniakgas wurde zur Trocknung durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von je 2.5 cm und einer Länge von je 50 cm auf- und absteigend geleitet. Mit Ammoniakgas gesättigtes, absol. Ethanol wurde anfangs durch kräftiges und später langsames, kontinuierliches Einleiten von getrocknetem Ammoniakgas in eisgekühltes, absol. Ethanol hergestellt.

Als Celite benutzte man Celite 503 der JOHNS-MANVILLE INTERNATIONAL CORP., New York.

Den verwendeten Chlorwasserstoff leitete man zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure.

Das verwendete Chloroform entsprach den Anforderungen des DAB 7 und war mit 1 % Ethanol stabilisiert. Chloroform wurde zur Trocknung 8 Tage über Calciumchlorid aufbewahrt.

Das verwendete, absolute Dimethylformamid (DMF) wurde nach Organikum ^{118c}), "Reagenzienanhang", bereitet und hatte einen Brechungsindex von n_D^{22} 1.4265-1.4274 (Lit. ^{119c}) n_D^{25} 1.4269).

Unter Ethanol ist 96proz. Ethanol, vergällt mit 1 % Petrol-ether zu verstehen. Daraus nach L u n d bereitetes absol. Ethanol hatte einen Restwassergehalt von maximal 0.03 %, absol. Methanol maximal 0.02 % (K a r l - F i s c h e r - Titration).

Absoluter Ether wurde durch 7-tägiges Trocknen über Calciumchlorid und anschließendes Absolutieren über frischgepreßtem Natriumdraht erhalten.

Die technische, wasserfreie Flußsäure verdanken wir den Farbenfabriken BAYER AG, Anorganische Abteilung, Leverkusen.

Als Hartfilter wurden Filter "Düren Nr. 637" der Firma MACHEREY, NAGEL & CO., Düren, verwendet.

Unter Ligroin ist das bei 90-100°C, und unter Petrolether das bei 40-60°C siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe zu verstehen.

Als Mangandioxid wurde Mangan(IV)-oxid, gefällt aktiv, zur Synthese, der Firma MERCK AG, Darmstadt, verwendet.

Den gebrauchsfertigen R a n e y - Nickel verdanken wir den Farbenfabriken BAYER AG, Anorganische Abteilung, Leverkusen.

Die Säulenchromatographie erfolgte entweder an neutralem Aluminiumoxid der Firma ICN PHARMACEUTICALS GMBH & CO., Eschwege, oder an Kieselgel 40 (0.063-0.2 mm) der Firma MERCK AG, Darmstadt.

Bei den unter Stickstoff durchgeführten Umsetzungen evakuierte man das Reaktionsgefäß über einen Dreiwegehahn, an dessen geschlossenem Schenkel ein mit Stickstoff gefüllter Ballon montiert war. Durch Einlassen des Stickstoffs in den evakuierten Raum, und durch zweimaliges Wiederholen des ge-

santen Vorganges war eine weitestgehende Sauerstofffreiheit gegeben. Während der Reaktion diente der Gummiballon gleichzeitig zum Druckausgleich. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor ihrem Einsatz kurz mit Stickstoff begast.

Tetrahydrofuran wurde 3 Tage lang über Natriumborhydrid (2g/l) aufbewahrt, um evtl. vorhandene Peroxide zu reduzieren, und dann 5 Tage lang über Kaliumhydroxid-Plättchen (100g/l) vorgetrocknet. Die anschließende Absolutierung erfolgte durch 3-tägiges Trocknen über frisch gepreßtem Natriumdraht.

Unter Vakuum ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen. Das Abdampfen von Lösungsmitteln im Vakuum erfolgte mit einem Rotationsverdampfer BÜCHI-Rotavapor R mit temperierbarem Wasserbad der Firma BÜCHI LABORATORIUMSTECHNIK AG, Flawil (Schweiz).

3.2. 2-(4-Phenoxyphenyl)indole

3.2.1. 2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-6-indolyl- carboxamidin-dihydrochlorid (3c)

und

6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin- 2-yl)phenoxy]phenyl)indol-dihydrochlorid (3d)

4-Bromdiphenylether (1a) ⁵³⁾

85 g (0.5 mol) Diphenylether werden in 50 g Tetrachlorkohlenstoff unter Erwärmen gelöst und im Infrarotbad unter Rückfluß auf 95-100°C erhitzt. Nun werden dieser Lösung 80 g (0.5 mol) über Phosphor(V)-oxid getrocknetes Brom innerhalb einer Stunde unter Rühren zugetropft. Nach beendeter Bromzugabe zieht man das Lösungsmittel am Rotavapor ab und fraktioniert den Rückstand zweimal im Vakuum.

Die Hauptfraktion der zweiten Destillation, 75.9 g (60.9 % d.Th.), ein farbloses, aromatisch riechendes Öl mit einem Brechungsindex von n_D^{21} 1.6088 (Lit. ¹¹³⁾ n_D^{20} 1.6088) geht bei 164-170°C/21-22 Torr über.

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit einer 0.04proz. Lösung von Fluorescein-Natrium im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $hR_F \sim 65$; besprüht man das DC anschließend mit einer 0.4proz. Lösung von Fluorescein-Natrium, trocknet, und besprüht dann mit einer Mischung von 30proz. Wasserstoffperoxidlösung und Eisessig, 1+1, so erscheint nach kurzer Aktivierung im Trokenschränk bei 100°C ein rosafarbener Fleck mit $hR_F \sim 65$ auf einem gelbgrünen Untergrund ("Eosinprobe").

$C_{12}H_9BrO$ (249.11)

2.4852 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 248.5

44.62 mg Substanz 1.835 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Br 32.1 %

Gef. Br 32.8 %

4'-Brom-4-(4-bromphenoxy)-2'-nitrodesoxybenzoin (2)

In eine im Eisbad vorgekühlte 120 ml Gußstahlbombe werden 5.2 g (0.02 mol) 4-Brom-2-nitrophenylelessigsäure⁴⁹⁾, 6.25 g (0.025 mol) 4-Bromdiphenylether (1a) und 80 ml eisgekühlte, technische, wasserfreie Flußsäure gegeben. Die Bombe wird dicht verschlossen und unter gelegentlichem Umschütteln 30 Stunden lang bei 45-50°C im Trockenschrank aufbewahrt. Nach dem Abkühlen der Bombe im Eisbad wird der Inhalt in ein Polyethylengefäß mit 800 ml eines Gemisches aus fein zerstoßenem Eis und Wasser portionsweise eingerührt. Nach zweistündigem Stehen wird der ockerfarbene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet.

Das DC zeigt noch Spuren von 4-Brom-2-nitrophenylelessigsäure, die durch Auslaugen des Rohproduktes mit etwa 20 ml heißem, 50proz. Ethanol entfernt werden.

Der Rückstand wird aus einer Mischung von gleichen Teilen Benzol und Cyclohexan unter Zusatz von Kohle umgelöst. Man erhält 4.6 g (46.9 % d.Th.) gelbliche Kristallnadeln mit dem Schmelzpunkt 170-172.5°C.

Die Aufarbeitung der Mutterlauge bringt weiteres, kristallines, bei 168-170°C schmelzendes Desoxybenzoin.

Die Gesamtausbeute beträgt 5.1 g (52 % d.Th.).

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit Fluorescein-Natriumlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $hR_F \sim 62$.

IR (KBr): 1670 cm^{-1} (CO), 1520 cm^{-1} und 1335 cm^{-1} (NO_2),
1220 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_4$ (491.15)

2.007 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 501.7

Brom: 31.29 mg Substanz 1.27 ml 0.1N AgNO_3

Ber. C 48.91 % H 2.67 % Br 32.5 %

Gef. C 49.25 % H 2.71 % Br 32.5 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 489/491/493.

6-Brom-2-[4-(4-bromphenoxy)phenyl]indol (3a)

4.9 g (0.01 mol) Desoxybenzoin 2 werden unter Erwärmen in 200 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und in kleinen Anteilen mit 14.4 g (0.22 mol) Zinkstaub versetzt. Nach beendeter Zugabe des Zinkstaubes wird noch 15 Minuten lang gerückflußt. Nun filtriert man heiß vom Rückstand ab und wäscht diesen mit ca. 20 ml heißem Eisessig nach. Beim Erkalten des Filtrates bilden sich farblose Kristallschuppen, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden.

Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 3.8 g (85.8 % d. Th.) kristallines Produkt vom Schmp. 204-6°C.

Das DC zeigt einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 68$, der bei einigen Ansätzen und dem Auftragen einer konzentrierten Lösung von 3a in Aceton von einem schwach erscheinenden, hellblau fluoreszierenden Fleck mit hR_F 25, der wahrscheinlich das entsprechende 3H-Indol zeigt, begleitet wird. Beide Flecken färben sich beim Besprühen mit Ehrlichs Reagenz violett.

IR (KBr): 3600 cm^{-1} (NH), 1250 cm^{-1} (O).

$C_{20}H_{13}Br_2NO$ (443.15)

33.84 mg Substanz 1.54 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Br 36.06 %

Gef. Br 36.36 %

2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolylcarbonitril (3b)

a) Aus 6-Brom-2-[4-(4-bromphenoxy)phenyl]indol (3a):

2.0 g (4.5 mmol) 3a und 4 g (45 mmol) Kupfer(I)-cyanid werden in einer Reibschale fein verrieben und in einem Reagenzglas ($\varnothing$ 1.5 cm) mit 16 ml über Kaliumhydroxid getrocknetem Chinolin intensiv durchfeuchtet. Nun wird 45 Minuten lang unter Stickstoff im Luftbad von 270–280°C erhitzt, wobei ein aufgesetztes, 15 cm langes Glasrohr ($\varnothing$ 5 mm) als Rückflußkühler verwendet wird. Nach Ablauf der Reaktionszeit gießt man die heiße Schmelze in eine Reibschale, schuppt kurz vor dem Erstarren und verreibt nach dem Erkalten. Das Pulver wird nun im Erlenmeyerkolben in einer Mischung aus 100 ml einer 20proz. Natriumcyanidlösung und 200 ml Ligroin 3 Stunden lang bei einer Temperatur von ca. 40°C mit hoher Geschwindigkeit gerührt. Die bräunliche Ligroinphase wird abgetrennt und die Suspension nach erneutem Zusatz von 200 ml Ligroin nochmals eine Stunde lang gerührt. Anschließend wird vom Niederschlag abgesaugt und dieser zuerst mit viel Wasser, dann mit Ligroin und zum Schluß mit wenig Ether nachgewaschen.

Nach dem Trocknen erhält man ca. 1.3 g eines graubraunen Pulvers, das bei 245–255°C schmilzt. Das DC zeigt 3 hellblau fluoreszierende Flecken. Dieses Rohprodukt wird in Toluol/Aceton, 8+2, unter leichtem Erwärmen gelöst und über eine mit neutralem Aluminiumoxid 8 cm hoch beschickte Säule mit einem Durchmesser von 2.5 cm chromatographiert; mit Toluol und Aceton, 8+2, wird erschöpfend eluiert. Die im Rohprodukt auftretenden Verunreinigungen werden im Vorlauf abgetrennt und die vereinigten Eluate des Hauptlaufes im Vakuum auf etwa 10 ml eingeengt. Das nach dem Abkühlen der Lösung erhaltene Kristallisat wird auf einer Nutsche gesammelt, mit wenig eisgekühltem Toluol nachgewaschen und an der Luft getrocknet.

Man erhält 1 g (66.2 % d.Th.) feine, farblose Kristallnadeln,

die bei 258-260°C schmelzen (Lit. 49) 200-240°C).

Das DC zeigt einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 56$, der mit Ehrlichs Reagenz violett anfärbbar ist.

Die Substanz ist nach DC, IR-Spektrum und Mischschmelzpunkt identisch mit der nach c) gewonnenen Substanz.

$C_{22}H_{13}N_3O$ (335.37)

1.40 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 333.3

b) Aus 4'-Cyano-4-(4-cyanophenoxy)-2'-nitrodesoxybenzoin (6):

192 mg (0.5 mmol) rohes 6 werden in 10 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und in kleinen Anteilen mit 0.6 g Zinkstaub versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 15 Minuten lang gerückflußt. Nun filtriert man heiß vom Rückstand ab, und gießt das erkaltete Filtrat in 30 ml Wasser. Nach 30 Minuten nutsch man den Niederschlag ab.

Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 110 mg (65.9 % d. Th.) farbloses Rohprodukt von 3b, das im Intervall von 250-260°C schmilzt.

Das DC zeigt neben dem im UV-Licht hellblau fluoreszierenden Hauptfleck mit $hR_F \sim 56$, 3 weitere ebenfalls blau fluoreszierende Nebenflecken.

Der Hauptfleck färbt sich beim Besprühen mit Ehrlichs Reagenz violett und ist nach DC mit dem nach a) und c) erhaltenen Produkten identisch.

c) Aus 4-Cyano-4'-(4-cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11c)

7.35 g (0.02 mol) 11c werden in 60 ml Triethylphosphit suspendiert und unter Stickstoff 20 Stunden lang am Rückfluß zum schwachen Sieden erhitzt. Es entsteht nach etwa einer Stunde eine klare, bräunliche Lösung. Meist bildet sich nach 12-15-stündiger Siedezeit, spätestens jedoch beim Abkühlen der Lösung eine gelbe, feinkristalline Fällung. Nach Ablauf der Reaktionszeit läßt man den Ansatz erkalten und kühlt anschließend noch 3-4 Stunden im Eisbad, um die Erstfällung zu vervollständigen. Nun saugt man vom Niederschlag ab, wäscht den Filterkuchen zweimal mit je 3 ml Ethanol und trocknet bei 100°C im Trockenschrank. Man erhält 2.5-3.8 g (37.3-56.7 % d.Th.) einer gelben, feinkristallinen, bei 261-264°C schmelzenden Substanz. Das Filtrat unterwirft man einer Vakuumdestillation. Das überschüssige Triethylphosphit und ein Teil des gebildeten Triethylphosphats werden überdestilliert, beides zusammen etwa 50 ml. Nach dem Abkühlen verrührt man den braunen, zähflüssigen Destillationsrückstand mit 25 ml eiskalten, absol. Ethanol. Der gebildete, gelbe Niederschlag wird nach 30-minütigem Rührem im Eisbad abgesaugt, zweimal mit je 5 ml Ethanol gewaschen und bei 100°C im Trockenschrank getrocknet.

Es bleiben 1.4-1.9 g (20.9-28.4 % d.Th.) eines gelben Pulvers, das bei 257-260°C schmilzt. Löst man die Zweitfällung in wenig siedendem Dimethylformamid und verdünnt die Lösung mit Methanol, so fällt ein gelbliches, bei 262-263.5°C schmelzendes Kristallpulver.

Die Gesamtausbeute beträgt 4.4-5.2 g (65.7-77.6 % d.Th.).

Löst man eine Probe der Erstfällung aus Dimethylformamid um, so erhält man farblose, feine, verfilzte Kristallnadeln mit dem Schmp. 264-265°C (Lit.⁴⁹⁾ 200-240°C).

Fällt man das Produkt aus der Dimethylformamidlösung mit Methanol, so erhält man ein farbloses Kristallpulver, das

bei 263-264°C schmilzt.

Das DC zeigt im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 56$, der mit Ehrlichs Reagenz violett anfärbbar ist.

Die Substanz ist nach DC, IR-Spektrum und Mischschmelzpunkt mit der nach a) erhaltenen Substanz identisch.

IR (KBr): 3330 cm^{-1} (NH), 2225 cm^{-1} und 2215 cm^{-1} (CN), 1230 cm^{-1} (O).

$C_{22}H_{13}N_3O$ (335.37)

Ber. N 12.53 %

Gef. N 12.60 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 335.

2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-6-indolylcarboxamidin-
dihydrochlorid (3c)⁴⁹⁾

3.35 g (0.01 mol) 2-[4-(4-Cyanophanoxy)phenyl]-6-indolyl-carbonitril (3b) löst man unter gelindem Erwärmen in 500 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform, filtriert die Lösung über ein Hartfilter und fügt dieser 11.6 ml (0.2 mol) absol. Ethanol zu. Die entstandene Suspension wird mit getrocknetem Chlorwasserstoffgas gesättigt, in eine 0.75 l Sektflasche gefüllt und 10 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt. Nachdem die IR-Analyse keine Nitrilbande und das DC einer im Vakuum zur Trockene eingengten Probe kein Ausgangsprodukt 3b mehr zeigt, wird der gesamte Ansatz im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 40-50°C eingedampft. Der gelbe, schmierige Rückstand wird in 100 ml absol. Ether suspendiert und 10 Minuten gerührt; dann wird der Ether wieder abgedampft. Dieses Verfahren wird dreimal wiederholt.

Das gelbe, pulvrige Dihydrochlorid des Imidoesters wird in 500 ml absol., mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Ethanol gelöst, die Lösung über ein Hartfilter in eine 0.75 l Sektflasche gefüllt und 8 Tage lang liegend geschüttelt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 35–40°C ab. Der Rückstand wird in 100 ml absol. Ethanol suspendiert und 10 Minuten lang gerührt; dann dampft man das Lösungsmittel wieder ab. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt. Anschließend löst man den Kolbeninhalt in möglichst wenig, etwa 70 ml, absol. Ethanol, filtriert über ein Hartfilter und rührt das Filtrat in etwa 1.2 l absol. Ether ein. In die entstandene Suspension wird unter gelegentlichem Umschütteln 30 Minuten lang trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach der Sättigung und dem Absinken des Niederschlags dekantiert man die überstehende Flüssigkeit, versetzt erneut mit ca. 500 ml absol. Ether, schüttelt kurz um, läßt wieder absinken, dekantiert usw.. Dieses Verfahren wird drei- bis viermal wiederholt. Anschließend engt man im Vakuum zur Trockene ein. Nach 24-stündigem Trocknen im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid erhält man 3.72 g (84.2 % d.Th.) eines gelbbeigen Pulvers, das sich bei 20°C zu etwa 2 % in Wasser und in Methanol sehr leicht löst. Nach dem Umlösen aus wenig siedendem Methanol erhält man eine gelbe, feinkristalline Substanz.

Das DC mit FM II zeigt einen intensiv blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 75$.

$C_{22}H_{21}Cl_2N_5O$ (442.35)

21.2 mg Substanz 0.95 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 16.03 %

Gef. Cl 15.89 %

6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-(4-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]-phenyl)indol-dihydrochlorid (3d)

3.35 g (0.01 mol) 2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolyl-carbonitril (3b) werden in einer Mischung aus 100 ml Dimethylformamid und 50 ml Piperidin bei Raumtemperatur gelöst. In die filtrierte, leicht grüne Lösung leitet man 30 Minuten lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei eine Erwärmung und Farbvertiefung der Lösung auftritt. Nach etwa 10-minütigem Einleiten von Schwefelwasserstoffgas bilden sich lange, farblose Kristallnadeln. Nach Beendigung des Einleitens wird das Kristallisat 20 Stunden bei Raumtemperatur belassen und dann, nachdem eine hydrolysierte, getrocknete Probe im IR-Spektrum keine Nitrilbande und dünnschichtchromatographisch kein Dinitril 3b mehr zeigt, in 800 ml Wasser gegossen. Die gelbe Fällung wird nach etwa zwei Stunden abgesaugt, noch feucht in 100 ml 70proz. Ethylendiamin suspendiert und eine Stunde lang am Rückfluß bei 110-120°C Luftbadtemperatur erhitzt. Es entweichen Ammoniak- und Schwefelwasserstoffgase. Nach Ablauf der Reaktionszeit rührt man die auf etwa 40°C abgekühlte, gelbe Suspension in 800 ml Wasser ein, saugt nach einer Stunde den gelblichen Niederschlag ab, wäscht diesen mit viel Wasser neutral und trocknet an der Luft.

Das schwach gelbe Pulver, etwa 3.2 g vom Schmelzpunkt 280-285°C, suspendiert man zur Bildung des Hydrochlorids in 40 ml 2N Salzsäure und rührt eine Stunde lang. Die Suspension wird mit 560 ml Aceton versetzt und weitere 10 Minuten gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen und dann 24 Stunden lang im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid getrocknet.

Man erhält 4.25 g (85.9 % d.Th.) gelbes, pulvriges Hydrochlorid, das bei 275-280°C (Zers.) schmilzt und sich bei 20°C zu etwa 3 % in Wasser löst.

Die Diimidazolinyl-Verbindung 3d löst sich in Methanol

schlechter als das Diamidin 3c und fällt amorph an.

Das DC mit dem FM I zeigt einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 48$, der im FM II bei $hR_F \sim 30$ erscheint.

$C_{26}H_{25}Cl_2N_5O$ (494.43)

16.0 mg Substanz 0.657 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 14.34 %

Gef. Cl 14.56 %

Fluoreszenz-Maximum: $22.5 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$
gemessen auf Kieselgel 60 HR Merck, entwickelt in Butanol/mit 2N Salzsäure gesätt. ¹²¹⁾.

Anregungswellenlänge: 313 nm.

4-Phenoxybenzonitril (1b)

Eine Mischung von 40.3 g (0.45 mol) Kupfer(I)-cyanid, 15 g (0.06 mol) 4-Bromdiphenylether (1a) und 38 ml über Kaliumhydroxid getrocknetem Chinolin werden im Luftbad 7-8 Stunden lang zum schwachen Sieden erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit gießt man die heiße Schmelze in eine Reibschale, schuppt das erstarrende Produkt und verreibt das feste Produkt nach dem Erkalten. Das feine Pulver wird viermal mit je 250 ml siedendem Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolauszüge werden viermal mit je 250 ml 2N Salzsäure ausgeschüttelt und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wird mit etwas Aktivkohle versetzt, gut durchgeschüttelt und nach dem Filtrieren über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels bleiben etwa 10 g bräunliches Öl, das im Vakuum destilliert wird.

Das gelbliche Destillat (Kp_{22} : 187-192°C) kristallisiert innerhalb einer halben Stunde im Kolben. Man erhält 8.6 g (73.5 % d.Th.) gelbliche Kristalle, die bei 40-44°C schmel-

zen. Nach dem Umlösen aus Ethanol bleiben 7 g (59.8 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 46-48°C (Lit. ⁶⁰) 46°C).

IR (KBr): 2220 cm^{-1} (CN), 1250 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}$ (195.22)

1.70 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 188.9

Ber. N 7.17 %

Gef. N 7.21 %

4-Cyanobenzylcyanid (4a) ⁶⁴⁾

Eine Lösung von 60.6 g (0.4 mol) 4-Cyanobenzylchlorid ⁶³⁾ und 31.2 g (0.48 mol) Kaliumcyanid in einer Mischung von 120 ml Wasser und 600 ml Ethanol wird 45 Minuten lang auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion destilliert man am Rotationsverdampfer etwa 400 ml Ethanol ab und gießt die restliche Lösung unter Rühren in 2 l Wasser. In der entstandenen Emulsion setzt sich bald ein kristalliner Niederschlag ab. Dieser wird abgenußt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält eine in feuchtem Zustand rötliche, in trockenem Zustand gelbe, kristalline Substanz, die getrocknet 50 g wiegt und bei 88-93°C schmilzt. Dieses Rohprodukt wird in etwa 150 ml Ethanol umgelöst.

Es bleiben 40 g (70.3 % d.Th.) farblose bis schwach bräunliche Kristalle, die bei 98-101°C schmelzen. Eine aus Benzol umgelöste Probe hat den Schmp. 102-103°C (Lit. ⁶⁴⁾ 100°C).

IR (KBr): 2250 cm^{-1} (CN)

$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2$ (142.16)

Bei Verwendung von über Kaliumcarbonat getrocknetem Aceton als Lösungsmittel und Natriumiodid als Katalysator ^{119a)} wird ein Produkt isoliert, das im Intervall von 135–150°C schmilzt.

Das DC zeigt neben dem gewünschten Produkt einen weiteren, sehr stark erscheinenden Fleck, der wohl ein durch Selbstalkylierung dimerisiertes Ausgangsprodukt darstellt.

4-Cyanophenylessigsäure (4b)

a) 10 g (0.07 mol) 4-Cyanobenzylcyanid (4a) werden im Porzellanmörser fein verrieben und mit etwa 40 ml konz. Salzsäure angeteigt. Die Suspension wird in einen 500 ml Erlenmeyerkolben überführt, der Mörser mit konz. Salzsäure nachgespült und die Salzsäure auf 100 ml ergänzt. Die Suspension wird sofort unter Rühren erhitzt, wobei die Temperatur innerhalb von 2 Minuten auf 50°C steigen soll. Bei dieser Temperatur beginnt die Suspension zu kochen und zu schäumen. Die Schaumbildung wird durch Rühren und Schwenken des Kolbens verringert. Die Suspension wird kontinuierlich weiter erhitzt; bei 70–80°C entsteht eine klare Lösung und die Schaumbildung läßt langsam nach. Das Temperaturoptimum von 105°C erreicht man innerhalb von 6–7 Minuten, bezogen auf den Beginn des Erhitzens; die Zeit ist genau zu kontrollieren. Die Temperatur wird nun 2–2 1/4 Minuten lang bei 105°C gehalten, dann wird die Lösung sofort etwa 5 Minuten lang im Eis-Kochsalzbad abgekühlt. Der entstandene Kristallbrei wird scharf abgenutscht und viermal mit je 25 ml Wasser gewaschen.

Die getrocknete, kristalline Substanz wiegt 4.5–5.2 g (39.9–46.1 % d.Th.) und schmilzt bei 147–150°C.

Nach dem Umlösen aus 30proz. Ethanol erhält man 4.1–4.6 g (36.3–40.8 % d.Th.) farblose Kristallschuppen, die bei 150–151°C schmelzen.

Löst man eine Probe dieser Kristallschuppen nochmals in 30proz. Ethanol um, so resultieren farblose, winzige Kristallnadeln vom Schmp. 151-152°C (Lit. ⁴⁹⁾ 150-152°C; Lit. ⁶⁴⁾ 150°C).

Schmilzt das erhaltene Rohprodukt unter 145°C, so suspendiert man dieses in 100 ml 2N Salzsäure und extrahiert die Suspension viermal mit je 100 ml Ether. Die Etherauszüge werden dreimal mit je 100 ml Wasser neutral gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels erhält man etwa 4.2 g Rohprodukt, das bei 146-148°C schmilzt und aus 30proz. Ethanol umgelöst wird.

Durch Ausethern des mit der Waschflüssigkeit vereinigten, salzsauren Filtrates erhält man etwa 1 g verunreinigtes Produkt, das im Intervall von 120-135°C schmilzt und durch mehrmaliges Umlösen in 30proz. Ethanol gereinigt wird.

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit Fluorescein-Natriumlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $hR_F \sim 35$. Besprüht man das DC mit Tillmans Reagenz, so erscheint ein roter Fleck auf blauem Untergrund. Verunreinigte Produkte zeigen im DC einen zweiten Fleck mit hR_F 0, der sich mit Tillmans Reagenz rot färbt und durch Hydrolyse der kernständigen Nitrilgruppe entsteht.

IR (KBr): 3000 cm^{-1} (OH), 2230 cm^{-1} (CN), 1680 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$ (161.16)

Ber. N 8.69 %

Gef. N 8.69 %

- b) Weitere Versuche zur Darstellung von 4-Cyanophenyl-essigsäure (4b) aus 4-Cyanobenzylcyanid (4a)

Tabelle 3

R e a k t i o n s -			E r g e b n i s
-medium	-temp.	-zeit	
6N Salzsäure	50 u. 100°C	10 u. 30 min	DC: Spuren an 4a, 4b und viel Dicarbonsäure
2N Salzsäure	50 u. 100°C	10 u. 30 min	
6N Schwefelsäure	50 u. 100°C	10 u. 20 min	
2N Schwefelsäure	40 u. 80°C	10 u. 20 min	
Methanol/ konz. Salzsäure	90°C	5 min	braunes Öl
	60°C	20 min	DC: 5 Flecken
Eisessig/ konz. Salzsäure	100°C	5 min	Fp 135-140°C, Ausb. < 20 %
	70°C	20 min	DC: noch viel 4a
		60 min	DC: 4b und viel Dicarbonsäure
Dioxan/ konz. Salzsäure	20°C	8 Tage	DC: 4b, Spuren an 4a und an Di- carbonsäure; Aus- beute an 4b: < 20 %

4-Cyano-2-nitrophenyllessigsäure (5) ⁴⁹⁾

Eine Mischung von 18 ml konz. Schwefelsäure und 8 ml rauchender Salpetersäure (d:1,52) werden im Eis-Kochsalzbad auf -5 bis 0°C abgekühlt. In diese Nitrieremischung gibt man unter Rühren in kleinen Anteilen 5.2 g (0.032 mol) 4-Cyanophenyllessigsäure (4b). Die Zugabe erfolgt innerhalb von 30 Minuten im Temperaturbereich von 5-10°C. Nach Beendigung der Zugabe rührt man die Lösung noch 2 Stunden lang bei 8-10°C und gießt dann auf etwa 200 g zerstoßenes Eis. Nach der Eisschmelze saugt man vom Niederschlag ab und wäscht diesen mit Eiswasser neutral.

Das bei 80°C getrocknete, farblose Produkt wiegt 5.3 g (80.3 % d.Th.) und schmilzt bei 194-197°C.

Nach dem Umlösen aus 50proz. Ethanol erhält man 4.5 g (68.2 % d.Th.) farbloser, schuppenförmiger Kristalle vom Schmp. 196-198°C (Zers.) (Lit. ⁴⁹⁾ 195-197°C).

IR (KBr): 3220 cm⁻¹ (OH), 2260 cm⁻¹ (CN), 1720 cm⁻¹ (CO), 1540 cm⁻¹ und 1350 cm⁻¹ (NO₂).

C₉H₆N₂O₄ (206.16)

1.90 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 211.1

Ber. N 13.59 %

Gef. N 13.56 %

In einer erfolglosen Versuchsreihe wurde u. a. der durch Kondensation von 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) und Oxalsäure-diethylester in Natriumethylat gut zugängliche 4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylester ⁶¹⁾ als Ausgangsmaterial eingesetzt:

Analog der von H. F i c k nachvollzogenen Darstellung der 2-Nitrophenyllessigsäure ^{49,50,114)}, einer Kondensation von 2-Nitrotoluol mit Oxalsäure-diethylester in Natriumethylat,

über die 2-Nitrophenylbrenztraubensäure, die nicht isoliert wurde, und der ebenfalls von H. F i c k synthetisierten 4-Brom-2-nitrophenyl-essigsäure ⁶²⁾, der analogen Kondensation mit 4-Brom-2-nitrotoluol, sollte ebenso ohne Isolierung der 4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure die 4-Cyano-2-nitrophenylessigsäure (5) dargestellt werden. Der Versuch führte nicht zu 5, da bei den angewandten Reaktionsbedingungen, alkalisches Wasserstoffperoxidmilieu in der Hitze, trotz Variation der Reaktionstemperatur, stets ein Produkt isoliert wurde, das im IR-Spektrum eine Verseifung der Nitrilgruppe und eine schwache Indol-NH-Bande zeigte. Diese Aussage stützt das DC: Es zeigt mehrere blau fluoreszierende Flecken.

Die Isolierung der 4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure durch variierte alkalisch-wäßrige und -alkoholische bzw. saure ¹¹⁵⁾ Hydrolyse des isolierten 4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylesters gelang nicht in befriedigendem Maße. Auch W.O. K e r m a c k ⁶¹⁾ gelang die Hydrolyse des 4-Carbethoxy-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylesters im alkalischen Milieu nicht. So konnte die ins Auge gefaßte Decarbonylierung der Brenztraubensäure zu 5 nicht durchgeführt werden.

Die Kondensation von 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) mit Oxalsäure-ditert.-butylester, die den leichter zu hydrolysierenden Brenztraubensäure-tert.-butylester liefern sollte, gelang nicht.

Die Kondensation von 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) mit Kohlensäure-diethylester zum 4-Cyano-2-nitrophenylessigsäure-ethylester führte auch nicht zum Erfolg. Als Basen wurden Natriummethylat in Ethanol und Natriumhydrid in Benzol bzw. Diethylcarbonat eingesetzt.

4'-Cyano-4-(4-cyanophenoxy)-2'-nitrodesoxybenzoin (6)

In eine im Eisbad vorgekühlte 50 ml Gußstahlbombe werden 2.06 g (0.01 mol) 4-Cyano-2-nitrophenylessigsäure (5), 2.54 g (0.013 mol) 4-Phenoxybenzonitril (1b) und 30 ml eisgekühlte, technische, wasserfreie Flußsäure gegeben. Die Bombe wird dicht verschlossen und unter gelegentlichem Umschütteln 20 Stunden lang bei 45-50°C im Trockenschrank aufbewahrt. Nach dem Abkühlen der Bombe im Eisbad wird der Inhalt in ein Polyethylengefäß mit 400 ml eines Gemisches aus zerstoßenem Eis und Wasser portionsweise eingerührt. Nach zweistündigem Stehen wird der ockerfarbene, schmierige Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Das DC zeigt noch Spuren von 4-Cyano-2-nitrophenylessigsäure, die durch Auslaugen des Rohproduktes mit etwa 5 ml heißem 50proz. Ethanol entfernt werden.

Der schmierige Rückstand wird über eine mit Kieselgel 40 beschickte Säule gereinigt; eluiert wird mit einer Mischung aus Benzol und Aceton, 9+1. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels der vereinigten Hauptfraktionen, bleiben 0.3 g (7.8 % d.Th.) eines farblosen Pulvers, das bei 207-213°C schmilzt.

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit einer Fluorescein-Natriumlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $hR_F \sim 55$.

IR (KBr): 2225 cm^{-1} und 2235 cm^{-1} (CN), 1675 cm^{-1} (CO),
1530 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} (NO_2), 1240 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (383.37)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 383.

3.2.2. 2-[4-(3-Amidinophenoxy)phenyl]-6-indolylcarb-
oxamidin-dihydrochlorid (13a)

und

6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-(4-[3-(2-imidazolin-
2-yl)phenoxy]phenyl)indol-dihydrochlorid (14a)

3-Hydroxybenzaldehyd (7) ⁷⁶⁾

451 g (2 mol) gepulvertes Zinn(II)-chlorid werden in 600 ml konz. Salzsäure in einem 3 l Becherglas gelöst. Die Lösung wird unter Rühren mit einem großen Rührblatt im Eis-Kochsalzbad auf 5°C abgekühlt. Ist diese Temperatur erreicht, wird das Kühlbad entfernt und 100 g (0.66 mol) 3-Nitrobenzaldehyd werden in einer Portion der Lösung zugegeben. Die Temperatur steigt zunächst langsam an und erreicht nach 5 Minuten etwa 30°C. Bei einem weiteren raschen Anstieg auf etwa 100°C wird sofort im Eis-Kochsalzbad wieder abgekühlt. Die klare rote Lösung wird unter weiterer Kühlung 2 1/2 Stunden lang sehr langsam gerührt. Anschließend saugt man die gebildete, orangerote Paste über eine Glassinternutsche ab und suspendiert den Rückstand in einem 3 l Becherglas in 600 ml konzentrierter Salzsäure. Der im Eisbad auf genau 4-5°C abgekühlten Suspension läßt man langsam eine eisgekühlte Lösung von 45.5 g (0.66 mol) Natriumnitrit in 150 ml Wasser unter die Oberfläche einfließen, wobei die Temperatur genau zwischen 4° und 5°C zu halten ist, da unter 4°C die Reaktion zu langsam abläuft und über 5°C Zersetzung des Reaktionsproduktes eintritt. Nach einer Zugabedauer von etwa 80 Minuten wird der Ansatz noch eine Stunde im Eisbad gerührt, dann saugt man das ockerfarben ausfallende Diazoniumchlorid-Zinn-(IV)-chlorid-Doppelsalz über eine Glassinternutsche ab.

Das noch feuchte Diazoniumsalz wird nun in kleinen Portionen, innerhalb von 35-40 Minuten, in 1.7 l siedendes Wasser gegeben, wobei das verdampfende Wasser laufend zu ersetzen ist. Nach Beendigung der Zugabe fügt man dem Ansatz 4 g Aktivkohle zu, läßt noch einige Minuten sieden und filtriert

dann durch einen Heißwassertrichter vom Rückstand ab. Das orangefarbene Filtrat läßt man über Nacht im Kühlschrank erkalten.

Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 39.9–46.8 g (49.5–58.1 % d.Th.) orange Kristalle vom Schmp. 101–103°C (Lit. 76) 101–102°C).

$C_7H_6O_2$ (122.12)

3-Hydroxybenzonitril (8a)

a) Durch Dehydratisierung des gebildeten Oxims mit Acetanhydrid 75):

15.3 g (0.125 mol) 3-Hydroxybenzaldehyd (7) und 14.9 g (0.215 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 121 ml (1.5 mol) Pyridin gelöst. Dieser Lösung fügt man in kleinen Anteilen unter Rühren 71 ml (0.75 mol) Acetanhydrid zu. Dabei erwärmt sich die Lösung kontinuierlich und beginnt nach der Zugabe von etwa 50 ml Acetanhydrid schwach zu sieden. Nach beendeter Zugabe erwärmt man die Lösung noch eine Stunde im siedenden Wasserbad. Man läßt den Ansatz erkalten und gießt diesen dann unter Rühren in 400 ml eines Gemisches aus zerstoßenem Eis und Wasser. Der ockerfarbene, kristalline Niederschlag wird nach zweistündigem Stehen abgesaugt und mit Wasser von Pyridin freigewaschen.

Das bei 40°C getrocknete 3-Acetoxybenzonitril wird fein verrieben, in 200 ml 2N Natronlauge suspendiert und 20 Minuten lang bei 30–40°C gerührt. Die blaß rosa gefärbte Lösung des Phenolats wird filtriert, das Filtrat mit 2N Schwefelsäure angesäuert und dann erschöpfend ausgeethert. Die vereinigten Etherauszüge werden mit Wasser neutral gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Verjagen des Lösungsmittels erhält man 7.1–8.8 g (47.7–59.1 % d.Th.) beige Kristalle vom Schmp. 79–81°C

(Lit. ⁷⁵⁾ 82°C).

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit Fluorescein-Natriumlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $hR_F \sim 55$.

C_7H_5NO (119.12)

b) *Durch Dehydratisierung des gebildeten Oxims mit Natriumformiat-Ameisensäure:

24.2 g (0.2 mol) 3-Hydroxybenzaldehyd (7), 16 g (0.23 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 24.5 g (0.36 mol) Natriumformiat werden in 35 ml 100proz. Ameisensäure am Rückfluß eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man die bräunliche Lösung in 1.5 l Eiswasser. Nach dreistündigem Stehen des Ansatzes im Kühlschrank saugt man das Kristallisat ab oder, falls kein oder zu wenig 3-Hydroxybenzonitril ausgefallen ist, ethert die wäßrige Phase erschöpfend aus.

Nach dem Absaugen und/oder nach Verjagen des mit Wasser neutral gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Ethers erhält man 21.1-22 g (88.7-92.4 % d.Th.) beige Kristalle, die bei 77-79°C schmelzen.

Genügt die Reinheit des Produktes nicht den Anforderungen der Weiterverarbeitung, so chromatographiert man über neutrales Aluminiumoxid und eluiert mit einer Benzol/Ethermischung, 95+5.

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels bleiben 17-18 g (71.4-75.6 % d.Th.) schwach beige Kristalle vom Schmp. 81-82°C.

C_7H_5NO (119.12)

* Herrn Dr. W. S t e u d i n g danke ich für die Hilfe bei der Bearbeitung dieser Methode.

3-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9a)

17.9 g (0.15 mol) 3-Hydroxybenzonitril (8a) und 18.6 g (0.15 mol) 4-Fluorbenzaldehyd werden in 120 ml Dimethylformamid, das zuvor mit Stickstoff begast wird, gelöst. Nach der Zugabe von 21 g wasserfreiem Kaliumcarbonat wird die Suspension 3 Stunden lang bei 155-160°C im Luftbad unter Stickstoff und Rühren am Sieden gehalten. Nach dem Erkalten gießt man die Suspension unter Rühren in 450 ml 2N Natronlauge. Aus der dabei entstandenen Suspension fällt bei 30-minütigem Rühren ein kristalliner Niederschlag, der nach einstündigem Aufbewahren des Ansatzes im Eisbad abgesaugt wird. Der verbleibende Kristallkuchen wird in 800 ml Eiswasser eine halbe Stunde lang gerührt. Nach dem Absaugen wird der Rückstand mit Eiswasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet.

Man erhält 31.9 g (95.2 % d.Th.) feine, gelbe Kristalle, die bei 90-92°C schmelzen. Nach dem Umlösen aus Ethanol resultieren 26.7 g (79.7 % d.Th.) gelbe, grobe Kristalle vom Schmp. 92-93°C.

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung einen orangen Fleck mit $hR_F \sim 76$.

IR (KBr): 2845 cm^{-1} und 2740 cm^{-1} (CH), 2230 cm^{-1} (CN)
1680 cm^{-1} (CO), 1250 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$ (223.23)

1.973 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 226.8

Ber. N 6.28 %

Gef. N 6.28 %

4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) 70,71)

Zu 600 ml konzentrierter, im Eis-Kochsalzbad auf -10°C abgekühlter Schwefelsäure gibt man unter Rühren 58.5 g (0.5 mol) bei 30°C verflüssigtes p-Tolunitril. Zu der klaren gelben Lösung läßt man innerhalb 50 Minuten eine eisgekühlte Mischung von 30 ml rauchender Salpetersäure (d:1.52) und 50 ml konz. Schwefelsäure bei einer maximalen Reaktionstemperatur von 5°C tropfen. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Lösung noch 15 Minuten unter weiterer Kühlung gerührt und anschließend auf zerstoßenes Eis gegossen.

Das ausgefallene Produkt nutsch man nach einer halben Stunde ab, wäscht mit Eiswasser neutral, saugt gut trocken und löst den Filterkuchen noch feucht aus ca. 500 ml Ethanol um. Ein meistens entstehender, geringer, flockiger Rückstand, der auch in siedendem Ethanol schlecht löslich ist, besteht aus dem durch Hydrolyse entstandenen Säureamid, das durch Filtration abgetrennt wird.

Man erhält 72.2 g (89 % d.Th.) farblose bis hellgelbe, lange Kristallnadeln vom Schmp. $107-109^{\circ}\text{C}$ (Lit. ⁷⁰⁾ 107°C).

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit Fluorescein-Natriumlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $\text{hR}_F \sim 70$, der sich an der Luft leicht rosa färbt.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (162.15)

4-Cyano-4'-(3-cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11a)

a) Aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a):

8.1 g (0.05 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) und 11.2 g (0.05 mol) 3-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9a) werden in einer Reibschale fein verrieben. Man gibt das Gemisch in einen 100 ml Erlenmeyerkolben und tropft gleich-

mäßig verteilt 1 ml Piperidin zu. Der Kolben wird mit einem Gummistopfen, dessen Bohrung ein 15 cm langes Glasrohr ($\varnothing$ 5 mm) trägt, verschlossen. Der Ansatz wird im Trockenschrank 18 Stunden bei 100°C erhitzt, wobei die entstandene, braunrote Schmelze nach etwa 8 Stunden zu einem gelbbraunen Kristallbrei erstarrt.

Nach Beendigung des Erhitzens fügt man der noch etwa 50°C warmen Kristallmasse eine Mischung aus 4 ml Eisessig und 16 ml Methanol zu und teigt in einer Reibschale zu einer feinkörnigen Suspension an. Man saugt ab und verreibt den Filterkuchen erneut in 20-30 ml Methanol, nutschts ab und wäscht den Rückstand dreimal mit je 10 ml Methanol nach.

Nach dem Trocknen bei 100°C bleiben 16.6 g (90.4 % d.Th.) gelbbraunes, feinkristallines, bei 190-191°C schmelzendes Stilben 11a.

Aus Chlorbenzol umgelöst, resultieren feine, hellgelbe Nadeln mit einem Schmp. von 191-193°C.

Das DC zeigt einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 70$.

IR (KBr): 2230 cm^{-1} (CN), 1600 cm^{-1} und 965 cm^{-1} (trans) (C=C), 1520 cm^{-1} und 1345 cm^{-1} (NO₂), 1250 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (367.37)

2.603 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 361.5

Ber. N 11.44 %

Gef. N 11.28 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 367.

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾:

1.49 g (5 mmol) des Phosphonats ⁶⁷⁾ und 1.12 g (5 mmol) des Aldehyds 9a löst man unter gelindem Erwärmen in 8 ml absol. Methanol. Die Lösung wird filtriert, auf Raumtempe-

ratur abgekühlt und mit Stickstoff begast. Nun tropft man unter Rühren und weiterer Stickstoffbegasung 3 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung (5.5 mmol Natriummethylat) zu. Dabei färbt sich der Ansatz an der Eintropfstelle anfangs kurzzeitig violett. Nach Beendigung der Methylatzugabe zeigt der Ansatz eine bleibende Violettfärbung und reagiert schwach alkalisch.

Nun wird unter Stickstoff 2 Stunden lang gerührt. Der gebildete, gelbe Niederschlag wird abgesaugt, unter Digerieren zweimal mit je 5 ml Wasser und anschließend zweimal mit je 5 ml Methanol neutral gewaschen und getrocknet.

Man erhält 1 g (54.4 % d.Th.) eines gelben Pulvers vom Schmp. 187–190°C, das nach DC, IR und Mischschmelzpunkt mit den nach a) gewonnenen Kristallen identisch ist.

2-[4-(3-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolylcarbonitril (12a)

7.35 g (0.02 mol) 4-Cyano-4'-(3-cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11a) werden in 60 ml Triethylphosphit suspendiert und unter Stickstoff 20 Stunden lang am Rückfluß zum schwachen Sieden erhitzt. Es entsteht nach etwa einer Stunde eine klare, braune Lösung. Nach Ablauf der Reaktionszeit destilliert man das überschüssige Triethylphosphit und einen Teil des gebildeten Triethylphosphats, zusammen etwa 52 ml, im Vakuum über. Den noch etwa 40°C warmen, braunen, zähflüssigen Rückstand vermennt man mit 25 ml Ethanol. Die bräunliche Lösung rührt man etwa 45 Minuten im Eisbad. Der gebildete gelbe Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit je 3 ml eiskaltem Ethanol nachgewaschen und bei 100°C im Trockenschrank getrocknet.

Man erhält 2.6 g (38.8 % d.Th.) winzige, gelbe Kristallnadeln, die bei 175–178°C schmelzen. Nach dem Umlösen aus Chlorbenzol wiegen die gelblichen, groben Kristalle 2.25 g (33.6 % d.Th.) und schmelzen bei 179–181°C. Aus Ethanol re-

sultieren gelbliche Kristallnadeln vom Schmp. 178-180°C.

Die Mutterlauge der Erstfällung bringt nach achttägigem Aufbewahren im Kühlschrank weitere 0.5 g (7.5 % d.Th.) eines gelben, amorphen Pulvers vom Schmp. 174-176°C.

Das DC zeigt im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 50$, der mit Ehrlichs Reagenz blauviolett anfärbbar ist.

IR (KBr): 3340 cm^{-1} (NH), 2230 cm^{-1} und 2210 cm^{-1} (CN), 1240 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (335.37)

2.182 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 330.6

Ber. N 12.53 %

Gef. N 12.20 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 335.

2-[4-(3-Amidinophenoxy)phenyl]-6-indolylcarboxamidin-di-hydrochlorid (13a)

1.68 g (5 mmol) 2-[4-(3-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolyl-carbonitril (12a) löst man unter gelindem Erwärmen in 110 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform und fügt der filtrierten Lösung 5.8 ml absol. Ethanol zu. Die Lösung wird mit getrocknetem Chlorwasserstoffgas gesättigt, in eine 0.2 l Sektkflasche gefüllt und 10 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt. Nachdem das IR-Spektrum einer im Vakuum zur Trockene eingeengten Probe keine Nitrilbande und das DC kein Ausgangsprodukt 12a mehr zeigt, wird der Ansatz im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40°C am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Der gelbe Rückstand wird in 50 ml getrocknetem Ether suspendiert und 10 Minuten gerührt, dann wird der Ether wieder

abgedampft. Dieses Verfahren wird dreimal wiederholt, um das Chlorwasserstoffgas vollständig zu verjagen.

Das gelbe, wasserlösliche Imidoestersalz wird in 80 ml absol., mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Ethanol gelöst und die filtrierte Lösung in einer 0.2 l Sektflasche 8 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt.

Anschließend destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40°C am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird in 25 ml absol. Ethanol aufgenommen und 10 Minuten gerührt, dann verjagt man das Lösungsmittel im Vakuum wieder. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt, um das Ammoniakgas völlig zu entfernen. Nun löst man den Kolbeninhalt in 25 ml absol. Ethanol und rührt die filtrierte Lösung in etwa 500 ml getrockneten Ether ein. Die gebildete Suspension wird mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach dem Absinken des Niederschlags dekantiert man die überstehende Flüssigkeit, versetzt erneut mit etwa 500 ml getrocknetem Ether, läßt wieder absinken und dekantiert. Anschließend engt man im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 50 ml getrocknetem Ether suspendiert, 30 Minuten gerührt, abgesaugt und mit viel getrocknetem Ether nachgewaschen.

Nach 24-stündigem Trocknen über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid im Vakuum erhält man 1.55 g (70.1 % d.Th.) eines schwach orangefarbenen Pulvers, das sich bei 20°C zu etwa 5 % in Wasser löst.

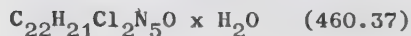
Das DC mit FM II zeigt einen stark blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 75$.



13.6 mg Substanz 0.582 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 15.4 %

Gef. Cl 15.2 %



nach Karl-Fischer

6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-[3-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]-phenyl]indol-dihydrochlorid (14a)

1.68 g (5 mmol) 2-[4-(3-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolyl-carbonitril (12a) werden in einer Mischung aus 30 ml Dimethylformamid und 15 ml Piperidin bei Raumtemperatur gelöst. In die evt. filtrierte, grünliche Lösung leitet man 30 Minuten lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei eine Erwärmung und Farbvertiefung der Lösung auftritt. Nach etwa 10-minütigem Einleiten von Schwefelwasserstoffgas bilden sich lange, farblose Kristallnadeln. Nach Beendigung des Einleitens wird das Kristallisat 20 Stunden bei Raumtemperatur belassen und dann, nachdem eine hydrolysierte Probe im IR-Spektrum keine Nitrilbande und dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt 12a mehr zeigt, in 350 ml Wasser eingerührt. Der gebildete Niederschlag wird nach etwa 2 Stunden gut trocken gesaugt, noch feucht in 30 ml 100proz. Ethylendiamin suspendiert und eine Stunde lang am Rückfluß bei 110–120°C Luftbadtemperatur erhitzt. Es entweichen Ammoniak- und Schwefelwasserstoffgase.

Nach Ablauf der Reaktionszeit rührt man die auf etwa 40°C abgekühlte, gelbliche Suspension in 350 ml Wasser ein, saugt nach einer Stunde den Niederschlag ab, wäscht diesen mit viel Wasser fast neutral (pH 7–8) und trocknet an der Luft.

Das gelbe Pulver suspendiert man in 20 ml 2N Salzsäure und rührt zwei Stunden lang. Anschließend saugt man den Niederschlag ab und wäscht den Filterkuchen mit Aceton und dann mit Ether nach.

Nach 24-stündigem Trocknen im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid erhält man 1.9 g (76.9 % d.Th.) gelbes Hydrochlorid 14a, das sich bei 20°C zu etwa 0.5 % in Wasser löst.

Das DC mit FM I zeigt einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 47$, in FM II steigt 14a bis $hR_F \sim 30$.

$C_{26}H_{25}Cl_2N_5O$ (494.43)

15.9 mg Substanz 0.62 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 14.3 %

Gef. Cl 13.8 %

3.2.3. 2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-5-indolyl-
carboxamidin-dihydrochlorid (13b)
 und
5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-
2-yl)phenoxy]phenyl]indol-dihydrochlorid (14b)

4-Hydroxybenzonitril (8b) 74)

15.3 g (0.125 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 14.9 g (0.215 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 121 ml über Kaliumhydroxid rot. getrocknetem Pyridin gelöst. Der Lösung gibt man in kleinen Anteilen unter Rühren 71 ml Acetanhydrid zu. Dabei erwärmt sich die Lösung kontinuierlich und beginnt nach der Zugabe von etwa 50 ml Acetanhydrid schwach zu sieden. Nach beendeter Zugabe erwärmt man die Lösung noch eine Stunde im siedenden Wasserbad. Man läßt den Ansatz erkalten und gießt dann unter Rühren auf etwa 300 g zerstoßenes Eis. Der ockerfarbene, kristalline Niederschlag wird nach 2-stündigem Stehen abgesaugt und mit 300 ml Wasser gewaschen. Der Kristallkuchen wird auf der Nutsche portionsweise mit insgesamt 500 ml 2N Salzsäure digeriert, abgesaugt und dann mit 500 ml Wasser nachgewaschen.

Das getrocknete 4-Acetoxybenzonitril, etwa 17 g, wird in fein verriebener Form in 200 ml 2N Natronlauge suspendiert und 20 Minuten gerührt. Die blaß rosa gefärbte Lösung des Phenols wird filtriert, das Filtrat mit 2N Schwefelsäure angesäuert und dann ausgeethert. Die vereinigten Etherauszüge werden mit Wasser neutral gewaschen und über Calcium-

chlorid getrocknet.

Nach dem Verjagen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bleiben 12 g (80.5 % d.Th.) blaß rosa Kristalle vom Schmp. 111-112°C (Lit. 74,75) 113°C).

IR (KBr): 2220 cm^{-1} (CN).

$\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}$ (119.12)

4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9b)

a) Aus 4-Hydroxybenzaldehyd und 4-Fluorbenzonitril 19,49):

6.1 g (0.05 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 6.1 g (0.05 mol) 4-Fluorbenzonitril 49,72) werden in 40 ml Dimethylformamid, das zuvor mit Stickstoff begast wird, gelöst. Nach der Zugabe von 6.9 g (0.05 mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat wird die Suspension 3 Stunden lang bei 155-160°C im Luftbad unter Stickstoff und Rühren am Sieden gehalten. Nach dem Erkalten gießt man den Ansatz unter Rühren in 150 ml 2N Natronlauge. Aus der dabei entstehenden Emulsion fällt bei 30-minütigem Rühren ein kristalliner Niederschlag, der nach einstündigem Aufbewahren des Ansatzes im Eisbad abgesaugt wird. Der verbleibende Filterkuchen wird in 200 ml Eiswasser suspendiert und eine halbe Stunde lang gerührt. Nach dem Absaugen des Niederschlages wird erst mit Eiswasser neutral gewaschen und dann mit 15 ml Petrolether, um etwa noch vorhandene Reste von 4-Fluorbenzonitril zu entfernen.

Man trocknet an der Luft und erhält 8.25 g (73.9 % d.Th.) einer gelben, kristallinen Substanz, die bei 80-86°C schmilzt. Diese wird aus Benzol und Cyclohexan, 1+1, umgelöst.

Nach dem Trocknen bleiben 7 g (62.8 % d.Th.) gelbe, kristalline Substanz vom Schmp. 85-88°C, die nach DC, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum mit der nach b) gewonnenen identisch ist.

b) Aus 4-Hydroxybenzonitril (8b) und 4-Fluorbenzaldehyd:

17.9 g (0.15 mol) 4-Hydroxybenzonitril (8b) und 18.6 g (0.15 mol) 4-Fluorbenzaldehyd werden in 120 ml Dimethylformamid, das zuvor mit Stickstoff begast wird, gelöst. Nach der Zugabe von 21 g (0.15 mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat wird die Suspension 3 Stunden lang bei 155-160°C im Luftbad unter Stickstoff und Rühren am Sieden gehalten. Nach dem Erkalten gießt man die Suspension unter Rühren in 450 ml 2N Natronlauge. Aus der dabei entstehenden Emulsion fällt bei 30-minütigem Rühren ein kristalliner Niederschlag, der nach einstündigem Aufbewahren des Ansatzes im Eisbad abgesaugt wird. Der verbleibende Kristallkuchen wird in 800 ml Eiswasser suspendiert und eine halbe Stunde lang gerührt. Nach dem Absaugen des Niederschlages wird mit Eiswasser neutral gewaschen und getrocknet.

Man erhält 27 g (80.6 % d.Th.) feine, gelbe Kristalle, die bei 83-87°C schmelzen. Diese werden aus Ethanol umgelöst. Es bleiben 24 g (71.7 % d.Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 88-90°C. Aus einer Mischung von Benzol und Cyclohexan, 1+1, umgelöst, resultieren grobe, gelbe Kristalle vom Schmp. 88-90°C.

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit einer 2.4-Dinitrophenylhydrazinlösung einen orangen Fleck mit $hR_F \sim 74$.

IR (KBr): 2830 cm^{-1} und 2735 cm^{-1} (CH), 2220 cm^{-1} (CN), 1680 cm^{-1} (CO), 1235 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$ (223.23)

2.58 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 234.5

Ber. N 6.28 %

Gef. N 6.28 %

5-Amino-2-nitrotoluol (10b) ⁸⁰⁾

Zu 300 ml konz., im Eis-Kochsalzbad auf -5°C abgekühlter Schwefelsäure gibt man unter Rühren portionsweise 45 g (0.3 mol) fein verriebenes 3-Acetaminotoluol ¹¹⁶⁾, wobei die Temperatur unter 0°C gehalten wird. Nach beendeter Zugabe kühlt man die klare Lösung erneut auf -5°C ab und tropft unter Rühren eine eisgekühlte Mischung aus 14 ml rauchender Salpetersäure (d:1.52) und 50 ml konz. Schwefelsäure zu. Die Nitriersäure wird im Temperaturbereich von -5°C bis 0°C innerhalb von 50 bis 60 Minuten zuge-
tropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Ansatz noch 15 Minuten unter weiterer Kühlung gerührt und dann auf etwa 1 kg zerstoßenes Eis gegossen.

Das anfangs schmierige, nach kurzem Stehen feste, hellgelbe Produkt wird abgesaugt und noch feucht in einer Mischung aus 100 ml Wasser und 100 ml konz. Schwefelsäure 30 Minuten lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschliessend gießt man den heißen Ansatz unter Rühren auf etwa 1 kg zerstoßenes Eis. Nun wird mit kalter, gesättigter Natronlauge unter Außenkühlung vorsichtig alkalisiert. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen, in 500 ml 96proz. Ethanol gelöst und mit einigen Spatelspitzen Aktivkohle 10 Minuten lang erhitzt. Der heiße Ansatz wird filtriert und die beim Erkalten gebildete Fällung durch Verdünnen mit 500 ml Wasser vervollständigt. Der Niederschlag wird abgenutscht und noch feucht aus 50proz. Ethanol umgelöst.

Nach dem Trocknen erhält man 30 g (65.8 % d.Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 135°C (Lit. ⁸⁰⁾ 138°C).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (152.15)

3-Methyl-4-nitrobenzonitril (10c) 78)

Zu 80 ml siedendem Eisessig gibt man portionsweise 30.4 g (0.2 mol) 5-Amino-2-nitrotoluol (10b). Der klaren Lösung fügt man unter Rühren 36 ml konz. Salzsäure zu. Die entstandene, feinkristalline Suspension wird unter kräftigem Rühren im Eis-Kochsalzbad auf -5 bis 0°C abgekühlt und dann unter weiterem Rühren und Außenkühlung portionsweise mit 21 g (0.25 mol) fein gepulvertem Kaliumnitrit versetzt, wobei die Temperatur unter 0°C gehalten wird. Es entsteht eine trübe, rotbraune, dickflüssige Lösung, die man mit 300 ml Eiswasser mischt und über eine Nutsche klärt. Zur Herstellung der Kupfer(I)-cyanidlösung suspendiert man 22.4 g (0.25 mol) Kupfer(I)-cyanid in 120 ml Wasser und gibt der Suspension unter Rühren und Außenkühlung 34 g (0.7 mol) Natriumcyanid in kleinen Anteilen zu.

Nun kühlt man im Eisbad auf 0°C ab und tropft der klaren, grünlichen Kupfer(I)-cyanidlösung unter Rühren und Außenkühlung die oben bereitete Diazoniumsalzlösung zu. Nach beendeter Zugabe rührt man den Ansatz eine Stunde bei Raumtemperatur und anschließend im Wasserbad bei 60° bis 70°C eine weitere Stunde. Nun treibt man das Produkt im Wasserdampfstrom über. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 25.6 g (79 % d.Th.) einer gelblichen, kristallinen Substanz vom Schmp. $79-80^{\circ}\text{C}$ (Lit. 78) 80°C).

5-Cyano-4'-(4-cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11b)

a) Aus 3-Methyl-4-nitrobenzonitril (10c):

8.1 g (0.05 mol) 3-Methyl-4-nitrobenzonitril (10c) und 11.2 g (0.05 mol) 4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9b) werden in einer Reibschale fein verrieben. Man gibt das Gemisch

in einen 100 ml Erlenmeyerkolben und tropft 2.5 ml Piperidin gleichmäßig verteilt auf die Oberfläche der gepulverten Substanzen. Der Kolben wird mit einem Gummistopfen, dessen Bohrung ein 15 cm langes Glasrohr ($\varnothing$ 5 mm) trägt, verschlossen. Der Ansatz wird im Trockenschrank 24 Stunden bei 100°C erhitzt.

Anschließend fügt man der noch etwa 40°C warmen Schmelze 25 ml Methanol zu und rührt eine Stunde lang. Der gebildete, gelbe Niederschlag wird abgesaugt – das Filtrat wird unten weiter verarbeitet –, mit 5 ml Methanol gewaschen, erneut in 10 ml Methanol etwa eine halbe Stunde lang gerührt, abgesaugt und zweimal mit je 5 ml Methanol nachgewaschen.

Nach dem Trocknen erhält man 1.4 g (7.6 % d.Th.) gelboranges, pulveriges Stilben, das bei 188–190°C schmilzt.

Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt, in der methanolischen Waschlage der Erstfällung aufgenommen, 5 Minuten lang gerührt und erneut zur Trockene eingedampft.

Nach Zufügen von 2.5 ml Piperidin erhitzt man den Ansatz nochmals 24 Stunden lang bei 100°C. Dann behandelt man den Ansatz wieder wie oben.

Man erhält als Zweitfällung 1.2 g eines bräunlichen Pulvers, das im Intervall 183–188°C schmilzt.

Das Filtrat der Zweitfällung arbeitet man nach dem obigen Schema auf und läßt erneut reagieren.

Die Drittfällung, 0.2 g bräunliches Stilben, schmilzt bei 179–184°C.

Die zweite und dritte Fällung werden zur Reinigung zusammen in 45 ml Aceton aufgelöst. Die Lösung wird mit je 2 Spatelspitzen Kieselgel und Aktivkohle versetzt und kurz aufgekocht. Nach dem Filtrieren dampft man die Lösung auf 1/10 des Gesamtvolumens ein. Der kristalline Niederschlag wird nach dem Erkalten abgesaugt, zweimal mit je 5 ml Me-

thanol nachgewaschen und getrocknet.

Man erhält 0.8 g (4.4 % d.Th.) feinkristallines, oranges Pulver vom Schmp. 189-191°C.

Die Gesamtausbeute beträgt 2.2 g (12 % d.Th.) oranges Stilben, das bei 188-190.5°C schmilzt. Aus Dimethylsulf-oxid umgelöst resultieren feine hellgelbe Nadeln mit dem Schmp. 196-200°C.

Das DC zeigt einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 75$, der nach dem Besprühen mit salzsaurer Zinn(II)-chloridlösung im UV-Licht grünblau fluoresziert.

IR (KBr): 2235 cm^{-1} und 2225 cm^{-1} (CN), 1605 cm^{-1} und 965 cm^{-1} (trans) (C=C), 1530 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} (NO_2), 1245 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (367.37)

3.005 mg in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 357.7

Ber. N 11.44 %

Gef. N 11.44 %

b) Aus 3-Formyl-4-nitrobenzonitril ⁷⁹⁾ und
4-(4-Cyanophenoxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid (21):

0.88 g (5 mmol) 3-Formyl-4-nitrobenzonitril* ⁷⁹⁾ und 2.53 g (5 mmol) Phosphoniumsalz 21 löst man unter gelindem Erwärmen in 20 ml absol. Methanol. Die Lösung wird filtriert, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Stickstoff begast. Nun versetzt man unter Rühren und weiterer Stickstoffbegasung mit 3 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung (5.5 mmol Natriummethylat). Dabei färbt sich der Ansatz an der Eintropfstelle anfangs kurzzeitig violett. Nach Beendigung der Methylatzugabe zeigt der Ansatz eine bleibende, schwache Violett-färbung und reagiert schwach alkalisch.

* Herrn R. Schlee danke ich für die Substanz.

Nun wird unter Stickstoff etwa 60 Minuten gerührt. Den gebildeten, gelben Niederschlag saugt man ab, wäscht den Filterkuchen zweimal mit je 5 ml Wasser und anschließend dreimal mit je 5 ml Methanol neutral.

Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 0.38 g (20.8 % d.Th.) winzige, gelbe Kristallnadeln, die bei 184–188°C schmelzen.

Das Produkt ist nach DC, IR und Mischschmelzpunkt identisch mit dem nach a) gewonnenen.

5-Cyano-4'-(3-Cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11d)

1.62 g (0.01 mol) 3-Methyl-4-nitrobenzonitril (10c) und 2.23 g (0.01 mol) 3-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9a) werden in einer Reibschale fein verrieben. Man gibt das Gemisch in einen 25 ml Erlenmeyerkolben und tropft gleichmäßig verteilt 0.3 ml Piperidin zu. Der Kolben wird mit einem Gummistopfen, dessen Bohrung ein 15 cm langes Glasrohr ($\varnothing$ 5 mm) trägt, verschlossen. Der Ansatz wird im Trockenschrank 24 Stunden lang bei 100°C erhitzt.

Nun fügt man der noch etwa 40°C warmen Schmelze 4 ml Methanol zu und rührt eine Stunde lang. Der gebildete, gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit 2 ml Methanol gewaschen, erneut in 3 ml Methanol etwa 30 Minuten gerührt, abgesaugt und zweimal mit je 2 ml Methanol nachgewaschen.

Nach dem Trocknen bleiben 100 mg (2.7 % d.Th.) gelbes, feinkristallines Pulver, das bei 176–178°C schmilzt.

Das DC zeigt einen gelben, nach dem Besprühen mit einer Fluorescein-Natriumlösung im UV-Licht dunklen Fleck mit $hR_F \sim 74$.

IR (KBr): 2220 cm^{-1} (CN), 960 cm^{-1} (trans) (C=C),
 1520 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} (NO_2), 1250 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (367.37)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 367.

2-[4-(4-Cyanophenoxy)-phenyl]-5-indolylcarbonitril (12b)

5.14 g (0.014 mol) 5-Cyano-4'-(4-cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11b) werden in 50 ml Triethylphosphit suspendiert und unter Stickstoff 16 Stunden lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend läßt man die bräunliche Lösung erkalten, kühlt anschließend 3 bis 4 Stunden im Eisbad und saugt dann die Fällung ab. Den Filterkuchen wäscht man zweimal mit je 5 ml Methanol und trocknet bei 100°C im Trockenschrank.

Man erhält 1.5 g (31.9 % d.Th.) farblose, winzige Kristalle vom Schmp. $261\text{--}264^\circ\text{C}$.

Vom Filtrat zieht man das überschüssige Triethylphosphit am Rotationsverdampfer im siedenden Wasserbad ab. Nach dem Abkühlen verrührt man den bräunlichen, zähflüssigen Rückstand mit 20 ml eiskaltem Methanol. Der gebildete, gelbliche Niederschlag wird nach 30-minütigem Rühren im Eisbad abgesaugt, zweimal mit je 5 ml Methanol gewaschen und dann im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

Es bleiben 2.1 g (44.7 % d.Th.) gelbliches Pulver, das bei $260\text{--}262^\circ\text{C}$ schmilzt.

Die Gesamtausbeute errechnet sich aus den beiden Fraktionen zu 3.6 g (76.6 % d.Th.).

Eine Probe der Erstfällung schmilzt nach dem Umlösen aus Chlorbenzol bei $263\text{--}264^\circ\text{C}$. Nach dem Lösen aus Dimethylformamid und Fällen mit Methanol zeigt die Probe einen Schmp. von 264°C .

Das feine Kristallpulver zeigt im DC einen schwach blau

fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 48$, der mit Ehrlichs Reagenz blauviolett anfärbbar ist.

IR (KBr): 3380 cm^{-1} (NH), 2220 cm^{-1} (CN), 1255 cm^{-1} (O).

$C_{22}H_{13}N_3O$ (335.37)

Ber. N 12.53 %

Gef. N 12.70 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 335.

2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-5-indolylcarboxamidin-
dihydrochlorid (13b)

1.34 g (0.004 mol) 2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl] 5-indolyl-carbonitril (12b) werden unter gelindem Erwärmen in 200 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform suspendiert. Die Suspension wird nach dem Erkalten mit 4.7 ml absol. Ethanol versetzt und dann mit getrocknetem Chlorwasserstoffgas gesättigt, in eine 0.75 l Sektflasche gefüllt und 10 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt, wobei nach etwa 4 Tagen eine klare Lösung entsteht. Danach engt man eine Probe der Lösung im Vakuum zur Trockene ein; zeigt die IR-Analyse dieser Probe keine Nitrilbande und das DC kein Ausgangsprodukt 12b mehr, so wird der gesamte Ansatz im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von $40-50^\circ\text{C}$ zur Trockene eingedampft. Der grünliche, glasklare, feste Rückstand wird in 100 ml absol. Ether suspendiert und 15 Minuten gerührt, dann wird der Ether wieder abgedampft. Dieses Verfahren wird dreimal wiederholt.

Das hellgrüne, kristalline Dihydrochlorid des Imidoesters wird in 150 ml absol., mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Ethanol gelöst, die Lösung über ein Hartfilter filtriert, in eine 0.75 l Sektflasche gefüllt und 8 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt. Anschließend destilliert man das

Lösungsmittel im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40°C ab. Der Rückstand wird in 40 ml absol. Ethanol in Lösung gerührt; dann dampft das Lösungsmittel wieder ab. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt. Der gelbe Rückstand wird in 50 ml absol. Ether suspendiert und 10 Minuten gerührt, dann verjagt man den Ether wieder im Vakuum. Nun löst man den feinkristallinen Kolbeninhalt in möglichst wenig absol. Ethanol, filtriert über ein Hartfilter und rührt das Filtrat in das 20fache des ursprünglichen Volumens an absol. Ether ein. In die entstandene Suspension wird unter gelegentlichem Umschütteln 30 Minuten lang trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach dem Absinken des Niederschlags dekantiert man die überstehende Flüssigkeit, saugt ab und wäscht den Rückstand mit absol. Ether neutral.

Nach 24-stündigem Trocknen im Vakuum über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid erhält man 1.35 g (76.3 % d.Th.) eines gelbgrünlichen, amorphen Pulvers, das sich bei 20°C zu etwa 0,1 % in Wasser löst.

Das DC mit FM II zeigt einen intensiv blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 75$.



19.7 mg Substanz 0.876 ml 0.1N. $AgNO_3$

Ber. Cl 16.0 %

Gef. Cl 15.8 %

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy)phenyl]indol-dihydrochlorid (14b)

1.34 g (0.004 mol) 2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-5-indolyl-carbonitril (12b) werden in einer Mischung aus 40 ml Dimethylformamid und 20 ml Piperidin bei Raumtemperatur gelöst.

In die filtrierte, leicht grüne Lösung leitet man 30 Minuten lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei sich die Lösung erwärmt. Nach etwa 20-minütigem Einleiten von Schwefelwasserstoffgas bilden sich farblose Kristallnadeln. Nach Beendigung des Einleitens wird das Kristallisat 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen und dann, nachdem eine hydrolysierte, getrocknete Probe im IR-Spektrum keine Nitrilbande und im DC kein Dinitril 12b mehr zeigt, in 150 ml Wasser gegossen. Die gelbe Fällung wird nach etwa einer Stunde abgesaugt, noch feucht in 40 ml 100proz. Ethylen-diamin suspendiert und eine Stunde lang am Rückfluß bei 110-120°C Luftbadtemperatur erhitzt. Es entweichen Ammoniak- und Schwefelwasserstoffgase. Nach Ablauf der Reaktionszeit rührt man die auf etwa 40°C abgekühlte, grüne Lösung in 200 ml Wasser ein, saugt nach einer Stunde den Niederschlag ab, wäscht diesen mit viel Wasser neutral und trocknet 2-3 Stunden an der Luft.

Das weiße Pulver suspendiert man zur Bildung des Hydrochlorids in einer Mischung aus 10 ml Aceton und 20 ml 2N Salzsäure und rührt die Suspension eine Stunde lang. Nun versetzt man mit 170 ml Aceton und rührt weitere 10 Minuten. Dann wird der Niederschlag abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen und 24 Stunden lang im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid getrocknet.

Man erhält 1.6 g (80.8 % d.Th.) weißes, pulvriges Hydrochlorid, das sich bei 20°C zu etwa 0.1 % in Wasser löst.

Das DC mit FM I zeigt einen blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 46$, in FM II ergibt sich ein hR_F von ~ 30 .



25.6 mg Substanz 1.01 ml 0.1N AgNO_3

Ber. Cl 14.3 %

Gef. Cl 14.0 %

3.2.4. 2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-6-indolylcarbo-
nitril (3b)

4-Cyano-4'-(4-cyanophenoxy)-2-nitrostilben (11c)

a) Aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a):

8.1 g (0.05 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) und 11.2 g (0.05 mol) 4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9b) werden in einer Reibschale fein verrieben. Man gibt das Gemisch in einen 100 ml Erlenmeyerkolben und befeuchtet die Oberfläche des Gemisches tropfenweise und gleichmäßig verteilt mit 1 ml Piperidin. Nun verschließt man den Kolben mit einem Gummistopfen, dessen Bohrung ein 15 cm langes Glasrohr ($\varnothing$ 5 mm) trägt. Der Ansatz wird im Trockenschrank 18 Stunden lang auf 100°C erhitzt, wobei die entstandene, braunrote Schmelze nach etwa 6 Stunden zu einem gelbbraunen Kristallbrei erstarrt.

Anschließend fügt man der noch etwa 50°C warmen Kristallmasse eine Mischung aus 4 ml Eisessig und 16 ml Methanol zu, um ein Festbacken am Glas zu verhindern und teigt in einer Reibschale zu einer feinkörnigen Suspension an. Nach dem Absaugen verreibt man den Filterkuchen erneut in 20-30 ml Methanol, saugt ab und wäscht den Rückstand dreimal mit je 10 ml Methanol nach.

Nach dem Trocknen bei 100°C bleiben 15.9-16.9 g (86.6 - 92.1 % d.Th.) gelbbraunes, feinkristallines Stilben, das bei 192-194°C schmilzt.

Nach dem Umlösen aus Benzol/Cyclohexan, 1+1, erhält man ein gelbes, amorphes bei 193-194.5°C schmelzendes Produkt. Aus Dimethylsulfoxid resultieren feine, hellgelbe Kristallnadeln mit dem Schmp. 194.5-196.5°C.

Das DC zeigt einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 70$, der nach dem Besprühen mit salzsaurer Zinn(II)-chloridlösung im UV-Licht grünblau fluoresziert.

IR (KBr): 2225 cm^{-1} und 2235 cm^{-1} (CN), 1605 cm^{-1} und 955 cm^{-1} (trans) (C=C), 1520 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} (NO_2), 1245 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (367.37)

3.10 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 366.1

Ber. N 11.44 %

Gef. N 11.33 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 367.

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾:

14.9 g (0.05 mol) des Phosphonats ⁶⁷⁾ und 11.16 g (0.05 mol) 4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9b) löst man unter gelindem Erwärmen in 80 ml absol. Methanol. Die Lösung wird gegebenenfalls filtriert, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Stickstoff begast. Nun versetzt man unter Rühren und weiterer Stickstoffbegasung tropfenweise mit 30 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung (0.055 mol Natriummethylat). Dabei färbt sich der Ansatz an der Eintropfstelle anfangs kurzzeitig violett. Nach Beendigung der Methylatzugabe zeigt der Ansatz eine bleibende Violett-färbung und reagiert schwach alkalisch (etwa pH 9).

Nun wird unter Stickstoff 2 Stunden lang gerührt. Den gebildeten, gelben Niederschlag saugt man ab, wäscht diesen unter Digerieren zweimal mit je 50 ml Wasser und anschließend zweimal mit je 50 ml Methanol alkalifrei. Das nach dem Trocknen an der Luft erhaltene gelbe Pulver wiegt 14 g (76.4 % d.Th.) und schmilzt bei 192-194°C.

Das Produkt ist nach DC, IR und Mischschmelzpunkt identisch mit dem nach a) gewonnenen.

c) Aus 4-Formyl-3-nitrobenzonitril ⁶⁷⁾
und
4-(4-Cyanophenoxy)benzyltriphenylphosphonium-
chlorid (21):

1.76 g (0.01 mol) 4-Formyl-3-nitrobenzonitril ⁶⁷⁾ und 5.05 g (0.01 mol) des Phosphoniumchlorids 21 löst man unter gelindem Erwärmen in 30 ml absol. Methanol. Die Lösung wird filtriert, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Stickstoff begast. Nun versetzt man unter Rühren und weiterer Stickstoffbegasung tropfenweise mit 6 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung, entsprechend 0.011 mol Natriummethylat. Die schwach alkalische Lösung wird nun unter Stickstoff 30 Minuten lang gerührt.

Den gebildeten, gelben Niederschlag saugt man ab und wäscht den Filterkuchen unter Digerieren dreimal mit je 10 ml Methanol neutral.

Nach dem Trocknen erhält man 1.8 g (49.1 % d.Th.) winzige, gelbe Kristallnadeln, die bei 190–192°C schmelzen.

Das Produkt ist nach DC, IR und Mischschmelzpunkt identisch mit den nach a) und b) gewonnenen Produkten.

2-[4-(4-Cyanophenoxy)-phenyl]-6-indolyl-carbonitril (3b)

Der Ringschluß von 11c mit Triethylphosphit zu 3b wird auf Seite 66, dessen Umsetzung zum Diamidin 3c auf Seite 67 und zum Diimidazolin 3d auf Seite 69 beschrieben.

3.2.5. 4,4'-Bis(6-amidino-2-indolyl)diphenylether-
dihydrochlorid (17b)

und

4,4'-Bis[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]-
diphenylether-dihydrochlorid (17c)

4-(4-Formylphenoxy)benzaldehyd (15)

18.3 g (0.15 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 18.6 g (0.15 mol) 4-Fluorbenzaldehyd werden in 120 ml Dimethylformamid, das zuvor mit Stickstoff begast wird, gelöst. Nach der Zugabe von 41.5 g (0.3 mol) getrocknetem Kaliumcarbonat wird die Suspension 4 Stunden lang bei 150-160°C im Luftbad unter Stickstoff und Rühren am Sieden gehalten. Nach dem Erkalten gießt man die Suspension unter Rühren in 450 ml 2N Natronlauge. Aus der beim Eingießen entstehenden Suspension fallen nach halbstündigem Rühren gelbe Kristalle, die nach einstündigem Aufbewahren des Ansatzes im Eisbad abgesaugt werden. Der verbleibende Kristallkuchen wird in 800 ml Eiswasser eine halbe Stunde lang gerührt. Nach dem Absaugen wird der Rückstand mit Eiswasser neutral gewaschen und dann an der Luft getrocknet.

Man erhält 32.2 g (94.9 % d.Th.) gelbkristallines Produkt, das bei 66-68°C schmilzt. Nach dem Umlösen aus Ethanol bleiben 27.8 g (82 % d.Th.) grobe, gelbe Kristalle vom Schmp. 68-70°C.

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 65$.

IR (KBr): 2850 cm^{-1} und 2720 cm^{-1} (CH), 1660 cm^{-1} (CO),
1230 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (226.23)

2.37 mg Substanz in 1 ml Aceton	Gef. Molmasse 230.1
	Ber. C 74.33 % H 4.45 %
	Gef. C 74.21 % H 4.51 %

4-Cyano-4'-(4-formylphenoxy)-2-nitrostilben (18)

1.49 g (0.005 mol) 4-Cyano-2-nitrobenzylphosphonsäure-diethylester ⁶⁷⁾ und 1.13 g (0.005 mol) 4-(4-Formylphenoxy)benzaldehyd (15) werden in 7 ml absol. Methanol unter leichtem Erwärmen gelöst, die Lösung filtriert und unter Stickstoffbegasung mit einer 10proz. Natriummethylatlösung bis zur bleibenden alkalischen Reaktion (etwa pH 9 bei 3 ml) tropfenweise versetzt, wobei sich die Lösung schwach violett färbt. Nun rührt man die Lösung 1 1/2 Stunden lang, saugt dann den gebildeten Niederschlag ab und wäscht diesen zweimal mit je 5 ml Methanol.

Nach dem Trocknen erhält man 1.3 g (70.3 % d.Th.) eines gelben Pulvers, das bei 191-197°C schmilzt.

Nach dem Umlösen des Rohproduktes aus Dimethylsulfoxid bleiben 0.9 g (48.7 % d.Th.) feine, gelbe Kristallnadeln, die bei 198-201°C schmelzen; nach nochmaligem Umlösen liegt der Schmp. bei 202-204°C.

Das DC zeigt bei $hR_F \sim 60$ einen gelben Fleck, der nach dem Besprühen mit Fluorescein-Natriumlösung im UV-Licht dunkel erscheint und sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orange anfärben läßt.

IR (KBr): 2225 cm^{-1} (CN), 1685 cm^{-1} (CO), 1520 cm^{-1} und 1345 cm^{-1} (NO_2), 1605 cm^{-1} und 960 cm^{-1} (trans) (C=C), 1240 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (370.37)

3.416 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 359.6

Ber. N 7.56 %

Gef. N 7.58 %

4,4'-Bis(4-cyano-2-nitrostyryl)diphenylether (16)

a) Aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a):

8.1 g (0.05 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) und 5.66 g (0.025 mol) 4-(4-Formylphenoxy)benzaldehyd (15) werden in einer Reibschale gepulvert. Man überführt das Gemisch in ein dickwandiges 100 ml Reagenzglas (Ø 3 cm) und durchfeuchtet es mit 2 ml Piperidin. Die Mischung wird vorsichtig erwärmt bis eine klare, gelbbraune Schmelze entstanden ist. Diese wird im Paraffinbad bei einer Badtemperatur von 135-140°C 90 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wobei ein 30 cm langes Glasrohr (Ø 5 mm) als Kühler dient. Nach etwa einer halben Stunde bilden sich in der Schmelze gelbe Flocken und nach weiteren 10-15 Minuten erstarrt diese. Nach dem Abkühlen teigt man das ockerfarbene Reaktionsprodukt in 50 ml Aceton an und rührt die Suspension nach Zugabe weiterer 50 ml Aceton eine Stunde mit hoher Geschwindigkeit. Der Niederschlag wird auf einer Nutsche gesammelt und zweimal mit je 25 ml Aceton nachgewaschen. Nach dem Trocknen an der Luft bleiben 10 g (77.8 % d.Th.) helloranges Pulver, das bei 270-274°C schmilzt.

Nach dem Umlösen aus Dimethylsulfoxid schmilzt die Substanz bei 274-276°C. Löst man diese in DMF und fällt durch Zutropfen von Ethanol, so erhält man winzige, gelbe Kristalle mit einem Schmp. von 277-279°C.

Das DC zeigt einen gelben Fleck mit $R_F \sim 65$.

IR (KBr): 2230 cm^{-1} (CN), 1605 cm^{-1} und 970 cm^{-1} (trans) (C=C), 1520 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} (NO₂), 1250 cm^{-1} (O).

C₃₀H₁₈N₄O₅ (514.50)

1.536 mg Substanz in 1 ml Temur Gef. Molmasse 512.0

Ber. N 10.89 %

Gef. N 10.75 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 514.

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾:

2.98 g (0.01 mol) 4-Cyano-2-nitrobenzylphosphonsäure-diethylester ⁶⁷⁾ und 1.13 g (0.005 mol) 4-(4-Formylphenoxy)-benzaldehyd (15) löst man unter gelindem Erwärmen in 14 ml absol. Methanol. Die Lösung wird filtriert, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Stickstoff begast. Nun versetzt man unter Rühren tropfenweise mit 6 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung, entsprechend 0.011 mol Natriummethylat. Dabei färbt sich der Ansatz an der Eintropfstelle anfangs kurzzeitig violett. Nach Beendigung der Methylatzugabe zeigt der Ansatz eine bleibende Violettfärbung und reagiert schwach alkalisch (etwa pH 9).

Nun wird unter weiterer Stickstoffbegasung etwa 3 Stunden gerührt. Den gebildeten, gelben Niederschlag saugt man ab und wäscht zweimal mit je 5 ml Methanol und einmal mit 5 ml Aceton nach. Das nach dem Trocknen erhaltene, gelbe Pulver (1.5 g) schmilzt bei 180-190°C trüb.

Die zwei im DC dieses Rohproduktes erscheinenden, gelben Hauptflecken zeigen das einseitige ($hR_F \sim 60$) und beiderseitige ($hR_F \sim 65$) Umsetzungsprodukt des Aldehyds 15.

Dieses Rohprodukt wird eine Stunde lang in 100 ml Aceton gerührt, dann wird vom geringen Rückstand, der bei ca. 200°C klar schmilzt, abfiltriert. Das im Filtrat ausfallende Produkt wird nach 3 Tagen abgesaugt und zweimal mit je 5 ml Aceton nachgewaschen.

Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 0.6 g (23.3 % d. Th.) gelbe, winzige Kristalle vom Schmp. 290-292°C.

Das Produkt ist nach DC, IR und Mischschmelzpunkt identisch mit dem nach a) gewonnenen.

Die unterschiedlichen Schmelzpunkte ergeben sich aufgrund der Verwendung von verschiedenen Kupferblöcken und Thermometern. Das nach a) erhaltene 16 schmilzt im Block neben dem nach b) erhaltenen 16 bei 286-292°C; der Mischschmelzpunkt von beiden liegt bei 287-290°C.

4,4'-Bis(6-cyano-2-indolyl)diphenylether (17a)

6.43 g (12.5 mmol) 4,4'-Bis(4-cyano-2-nitrostyryl)diphenylether (16) werden in 20 ml Triethylphosphit suspendiert und unter Rühren 16 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach 3stündigem Sieden liegt eine bräunliche Lösung vor. Nach dem Erkalten zieht man das überschüssige Triethylphosphit am Rotationsverdampfer ab. Der bräunliche, durchsichtige, viskose Rückstand, der nach kurzer Zeit erstarrt, wird mit 12 ml absol. Ethanol überschichtet und der Kolben des öfteren geschüttelt. Nach etwa 4 Stunden hat sich die erstarrte Masse gelöst, und es bildet sich schon während dieses Lösungsvorganges ein gelber Niederschlag. Dieser wird noch eine halbe Stunde gerührt, dann abgesaugt und zweimal mit je 3 ml absol. Ethanol gewaschen.

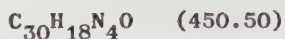
Nach dem Trocknen an der Luft bleiben 1.7 g (30.2 % d.Th.) gelbbeiges Pulver, das bei 294-304°C unter Zersetzung schmilzt.

Zur Reinigung löst man das Produkt in wenig γ -Butyrolacton und läßt ohne Filtration langsam erkalten. Man erhält 1.1 g (19.5 % d.Th.) feine, hellgelbe Kristallnadeln vom Schmp. 318-322°C. Ab 280°C sintern die Kristalle und färben sich ab 290°C braun.

Das DC des Rohproduktes mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 8+2, zeigt vier blau fluoreszierende Flecken, ein Hauptprodukt mit $hR_F \sim 55$ und drei Nebenprodukte mit den hR_F -Werten $\sim 25, 40$ und 75 . Alle vier Flecken färben sich mit Ehrlichs Reagenz violett, wobei der Fleck mit $hR_F \sim 75$ wahrscheinlich das nur einseitig ringgeschlossene Indol darstellt.

Nach der Reinigung wird im DC nur der blau fluoreszierende Fleck mit $hR_F \sim 55$ sichtbar.

IR (KBr): 3315 cm^{-1} (NH), 2215 cm^{-1} (CN), 1230 cm^{-1} (O).



1.824 mg Substanz in 1 ml Temur Gef. Molmasse 456.0

Ber. N 12.44 %

Gef. N 12.08 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 450.

4,4'-Bis(6-amidino-2-indolyl)diphenylether-dihydrochlorid (17b)

0.45 g (1 mmol) 4,4'-Bis(6-cyano-2-indolyl)diphenylether (17a) löst man unter Erwärmen in 90 ml frisch destilliertem Nitrobenzol, kühlt die Lösung ab und fügt 2.5 ml absol. Ethanol zu, filtriert über ein Hartfilter und sättigt das Filtrat mit trockenem Chlorwasserstoffgas, wobei sich die Lösung von Gelb nach Braun verfärbt. Der mit Chlorwasserstoff gesättigte Ansatz wird in eine 0.2 l Sektflasche gefüllt und 10 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt. Nachdem die IR-Analyse keine Nitrilbande und die dünnschichtchromatographische Überprüfung einer Probe des gebildeten Niederschlages kein Ausgangsprodukt mehr zeigt, wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit absol. Ether gewaschen, in absol. Ether eine halbe Stunde lang gerührt, erneut abgesaugt und nochmals mit absol. Ether nachgewaschen.

Das grüngelbe Hydrochlorid des Imidoesters wird in 80 ml absol., mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Ethanol gelöst, die Lösung über ein Hartfilter in eine 0.2 l Sektflasche gefüllt und diese acht Tage lang liegend geschüttelt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel am Rotavapor bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40°C ab. Der Rückstand wird einmal in absol. Ethanol und zweimal in absol. Ether suspendiert und das Lösungsmittel jeweils wieder abgezogen. Den gelben Kolbeninhalt suspendiert man unter gelindem Erwärmen in 200 ml absol. Ethanol. Die ab-

gekühlte Suspension versetzt man mit 300 ml absol. Ether und leitet in diese eine Stunde lang trockenes Chlorwasserstoffgas ein; es wird gelegentlich umgeschüttelt. Nach dem Absinken des Niederschlages dekantiert man die überstehende Flüssigkeit, versetzt erneut mit absol. Ether, läßt wieder absinken, dekantiert, usw.. Dieses Verfahren wiederholt man noch zweimal und engt anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockene ein.

Der Rückstand wird 24 Stunden im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid getrocknet. Das ockerfarbene Pulver wiegt 0.42 g (75.3 % d.Th.) und löst sich bei 20°C zu >0.05 % in Wasser.

Das DC mit FM II zeigt einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 85$.

$C_{30}H_{26}Cl_2N_6O$ (557.49)

5.2 mg Substanz 0.192 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 12.72 %

Gef. Cl 13.09 %

4,4'-Bis[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]diphenylether-dihydrochlorid (17c)

0.45 g (1 mmol) Dinitril 17a werden bei Raumtemperatur in 30 ml Dimethylformamid gelöst. Dieser Lösung fügt man 15 ml Piperidin zu, filtriert und leitet in das grüne Filtrat 30 Minuten lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei eine Erwärmung und Farbvertiefung der Lösung auftritt. Nach etwa 10-minütigem Einleiten von Schwefelwasserstoffgas bilden sich farblose Kristallnadeln. Nach Beendigung des Gaseinleitens wird der kristallin erstarrte Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur belassen und anschließend in 100 ml Wasser eingerührt.

Die gelbe Fällung des Thiocarbonsäureamids, dessen DC kein Ausgangsprodukt mehr zeigt, wird nach dem scharfen Absaugen noch feucht in 20 ml 100proz. Ethylendiamin suspendiert und dann 2 Stunden lang am Rückfluß bei 110-120°C Luftbadtemperatur erhitzt, wobei aus der bräunlichen Lösung Ammoniak- und Schwefelwasserstoffgase entweichen. Nach dem Abkühlen wird die noch handwarme Lösung in 60 ml Wasser eingerührt. Der entstandene weiße Niederschlag wird nach einer Stunde abgesaugt, mit viel Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet.

Zur Bildung des Hydrochlorids wird das farblose Pulver in 20 ml 2N Salzsäure suspendiert und eine Stunde gerührt. Anschließend gießt man die Suspension in 200 ml Aceton ein, saugt die gelbe Fällung ab und wäscht mit Aceton nach.

Nach 24-stündigem Trocknen im Vakuumexsiccator über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid erhält man 0.36 g (59.1 % d. Th.) gelbes Pulver mit einer Wasserlöslichkeit von ~0.03 % bei 20°C.



6.05 mg Substanz 0.199 ml 0.1N AgNO_3

Der. Cl 11.63 %

Gef. Cl 11.66 %

3.2.6. 2-[4-(4-Amidinophenoxy)styryl]-6-indolyl-
carboxamidin-dihydrochlorid (22b)
 und
6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-(4-[4-(2-imidazo-
lin-2-yl)phenoxy]styryl)indol-dihydrochlo-
rid (22c)

4-(4-Hydroxymethylphenoxy)benzonitril (19) ³⁵⁾

Einer Lösung von 1.14 g (0.03 mol) Natriumboranat in 60 ml Wasser tropft man rasch und unter Rühren eine Lösung von 13.4 g (0.06 mol) 4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9b) in 300 ml Methanol zu. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man die Lösung noch 30 Minuten lang und prüft dann dünn-schichtchromatographisch auf quantitative Reduktion. Ist diese beendet, so fügt man der Lösung unter Rühren 60 ml 2N Natronlauge zu und erhitzt zur vollständigen Hydrolyse von überschüssigem Natriumboranat kurzzeitig zum Sieden.

Die noch warme Lösung wird in 600 ml Eiswasser gegossen. Nach halbstündigem Stehen des Ansatzes im Eisbad wird die kristalline Fällung abgesaugt und mit Eiswasser neutral gewaschen.

Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 12.0 g (88.8 % d. Th.) weiße Kristalle, die bei 76-78°C schmelzen.

Nach dem Umlösen in einer Mischung aus gleichen Teilen von Benzol und Cyclohexan liegt der Schmp. der Kristalle bei 79-80°C.

Mit Fluorescein-Natriumlösung besprüht zeigt das DC im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $hR_F \sim 53$.

$C_{14}H_{11}NO_2$ (225.25)

4-(4-Chlormethylphenoxy)benzonitril (20) 35)

Einer eisgekühlten Lösung von 11.3 g (0.05 mol) 4-(4-Hydroxymethylphenoxy)benzonitril (19) in 250 ml Ether, der 4 Tropfen über Kaliumhydroxid getrocknetes Pyridin enthält, tropft man unter Rühren innerhalb einer Stunde eine Mischung von 11.5 g (0.1 mol) frisch über einem Leinöl/Chinolin-Gemisch destilliertem Thionylchlorid in 30 ml Ether zu, wobei die Temperatur von 5°C nicht überschritten werden darf. Nach Beendigung des Zutropfens wird der Ansatz noch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun filtriert man die gelbe Lösung in einen Scheidetrichter und schüttelt je zweimal mit je 200 ml Wasser, 200 ml 2N Natronlauge und dann viermal mit je 200 ml Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid verjagt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der anfangs ölige, nach kurzem Stehen im Eisbad kristalline Rückstand wird in wenig eisgekühltem Ethanol aufgenommen, abgesaugt und im Exsikkator getrocknet.

Man erhält 11.1 g (91 % d.Th.) weiße Kristalle, die bei 79-81°C schmelzen.

Eine Probe zeigt nach dem Umlösen aus gleichen Teilen von Benzol und Cyclohexan einen Schmp. von 84-85°C.

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit Fluorescein-Natriumlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $hR_F \sim 91$.

IR (KBr): 2220 cm^{-1} (CN), 1250 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ (243.69)

4-(4-Cyanophenoxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid (21)

Eine Lösung von 9.75 g (0.04 mol) 4-(4-Chlormethylphenoxy)-benzonitril (20) und 11.56 g (0.044 mol) Triphenylphosphin in 20 ml Xylol wird unter Rühren eineinhalb Stunden lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man den gebildeten Niederschlag ab, wäscht den Filterkuchen zweimal mit je 10 ml Xylol und trocknet bei 100°C im Trockenschrank.

Man erhält 20.1 g (99.3 % d.Th.) feinkristallines Salz, das bei 257-258°C schmilzt.

Zur Reinigung löst man das Salz in 60 ml heißem Ethanol, filtriert die Lösung, wäscht den Filter mit etwas heißem Ethanol nach und läßt abkühlen. Nach dem Einsetzen der Kristallisation versetzt man unter Rühren mit etwa 500 ml Ether und läßt die Suspension über Nacht im Kühlschrank stehen.

Nach dem Absaugen und Trocknen bleiben 16.5 g (81.5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 261-263°C.

$C_{32}H_{25}ClNOP$ (505.99)

41.41 mg Substanz 0.765 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 7.0 %

Gef. Cl 6.6 %

2-[4-(4-Cyanophenoxy)styryl]-6-indolylcarbonitril (22a)

a) Aus 2-Formyl-6-indolylcarbonitril (27a) ^{38,67)} und 4-(4-Cyanophenoxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid (21):

3.4 g (0.02 mol) Aldehyd 27a und 10.1 g (0.02 mol) Phosphoniumchlorid 21 werden unter gelindem Erwärmen in 210 ml absolutem Methanol gelöst. Die filtrierte Lösung wird nach

dem Abkühlen mit Stickstoff begast und unter Rühren und weiterer Begasung mit 12 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung versetzt. Die sich rötlich dunkelnde Lösung wird noch eine Stunde unter Stickstoffatmosphäre gerührt, wobei nach etwa 15 Minuten ein gelber Niederschlag fällt. Nun wird abgesaugt und der Filterkuchen mit 5 ml Methanol nachgewaschen. Das hellgraue Produkt wird in 15 ml Methanol suspendiert und eine Stunde gerührt. Es wird erneut abgesaugt, zweimal mit je 5 ml Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet.

Es bleiben 2.5 g (34.6 % d.Th.) hellgraues, bei 219–221°C schmelzendes Pulver.

Dieses Rohprodukt wird an Kieselgel 40 chromatographiert; mit einer Mischung aus 9 Teilen Toluol und einem Teil Aceton wird erschöpfend eluiert.

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man 2.1 g (29.1 % d.Th.) einer gelben, fein kristallinen Substanz, die bei 221–223°C schmilzt.

Aus etwa 130 ml Acetonitril umgelöst, resultieren 1.9 g (26.3 % d.Th.) grobe, gelbliche Kristalle, die bei 224–226°C schmelzen; aus Chlorbenzol resultieren Kristalle vom Schmp. 225–226°C.

Das DC zeigt im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck, der mit Ehrlichs Reagenz grünblau anfärbbar ist und einen hR_F von ~ 50 hat.

IR (KBr): 3340 cm^{-1} (NH), 2225 cm^{-1} und 2215 cm^{-1} (CN),
1600 cm^{-1} und 960 cm^{-1} (trans) (C=C), 1230 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (361.41)

2.624 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 359.5

Ber. N 11.63 %

Gef. N 11.53 %

b) Aus (6-Cyano-2-indolylmethyl)triphenylphosphoniumbromid ⁷⁹⁾ und 4-(4-Formylphenoxy)benzonitril (9b):

2.49 g (0.005 mol) Phosphoniumbromid* und 1.12 g (0.005 mol) Aldehyd 9b werden unter gelindem Erwärmen in 15 ml absol. Methanol gelöst. Die filtrierte Lösung wird mit Stickstoff begast und unter Rühren und weiterer Begasung mit 3 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung versetzt. Die Lösung wird eine Stunde unter Stickstoffatmosphäre gerührt, wobei nach etwa 5 Minuten ein gelber Niederschlag entsteht. Dieser wird abgesaugt und dreimal mit je 2 ml Methanol nachgewaschen.

Nach dem Trocknen an der Luft bleiben 0.65 g (36.1 % d. Th.) gelbliches, bei 217-221°C schmelzendes Kristallpulver.

Nach dem Umlösen aus Chlorbenzol schmilzt die feinkristalline Substanz bei 221-223°C.

Das Produkt ist nach DC, IR-Spektrum und Mischschmelzpunkt identisch mit der nach a) gewonnenen Substanz.

2-[4-(4-Amidinophenoxy)styryl]-6-indolylcarboxamidindihydrochlorid (22b)

1.81 g (0.005 mol) 2-[4-(4-Cyanophenoxy)styryl]-6-indolylcarbonitril (22a) löst man unter Erwärmen in 150 ml frisch destilliertem Nitrobenzol, filtriert die Lösung über ein Hartfilter und fügt dieser nach dem Erkalten 5.8 ml (0.1 mol) absol. Ethanol zu. Die Lösung wird unter Feuchtheitsausschluß mit getrocknetem Chlorwasserstoffgas gesättigt, in eine 0.2 l Sektflasche gefüllt und 10 Tage

* Herrn R. S c h l e e danke ich für die Überlassung dieser Substanz.

lang liegend mechanisch geschüttelt. Nachdem das IR-Spektrum keine Nitrilbande und das DC einer mit wasserfreiem Ether gefällten Probe kein Ausgangsprodukt mehr zeigt, wird die Lösung in 150 ml wasserfreiem Ether eingerührt. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt und mit viel wasserfreiem Ether digerierend gewaschen, um noch anhaftende Spuren an Nitrobenzol und Chlorwasserstoffgas zu entfernen.

Das gelbe, pulvrige, in Wasser lösliche Salz des Imidoesters wird in 160 ml absol., mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Ethanol gelöst, die Lösung über ein Hartfilter in eine 0.2 l Sektflasche filtriert und 8 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40°C am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird in 50 ml absol. Ethanol aufgenommen und nach zehnmütigem Rühren zieht man das Lösungsmittel im Vakuum wieder ab. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt, um das Ammoniakgas vollständig zu verjagen.

Nun löst man den Kolbeninhalt in möglichst wenig 40°C warmen, absol. Ethanol und rührt die filtrierte Lösung in das zwanzigfache des ursprünglichen Volumens wasserfreiem Ether ein. In die gebildete Suspension wird unter gelegentlichem Umschütteln getrocknetes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach dem Absinken des Niederschlages dekantiert man die überstehende Flüssigkeit, versetzt erneut mit etwa 300 ml getrocknetem Ether, rührt die Suspension etwa 10 Minuten lang und saugt dann den Niederschlag über ein Hartfilter ab. Der Filterkuchen wird mit wasserfreiem Ether digerierend neutral gewaschen.

Nach 24-stündigem Trocknen im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid erhält man 2.1 g (89.7 % d.Th.) ockerfarbenes Pulver, das sich bei 20°C zu >5 % in Wasser löst.

Das DC mit FM II zeigt einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 80$.

$C_{24}H_{23}Cl_2N_5O$ (468.39)

16.00 mg Substanz 0.701 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 15.1 %

Gef. Cl 15.5 %

6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy)-styryl]indol-dihydrochlorid (22c)

1.8 g (0.005 mol) 2-[4-(4-Cyanophenoxy)styryl]-6-indolyl-carbonitril (22a) werden in einer Mischung aus 40 ml Dimethylformamid und 20 ml Piperidin bei Raumtemperatur gelöst. In die filtrierte, grünliche Lösung leitet man 30 Minuten lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei eine Erwärmung und Farbvertiefung der Lösung eintritt. Nach etwa zehnminütigem Einleiten von Schwefelwasserstoffgas bilden sich lange, farblose Kristallnadeln. Nach Beendigung des Einleitens wird das Kristallisat 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen und dann, nachdem eine hydrolysierte Probe im IR-Spektrum keine Nitrilbande und im DC kein Dinitril 22a mehr zeigt, in 400 ml Wasser gegossen.

Die gelbe Fällung wird nach etwa 2 Stunden abgesaugt, noch feucht in 60 ml 100proz. Ethylendiamin suspendiert und eine Stunde lang am Rückfluß bei 110–120°C Luftbadtemperatur erhitzt. Aus der Lösung entweichen Ammoniak- und Schwefelwasserstoffgase. Anschließend rührt man die auf etwa 40°C abgekühlte, rötliche Lösung in 400 ml Wasser ein, saugt nach einer Stunde den orangefarbenen Niederschlag ab, wäscht diesen mit viel Wasser neutral, suspendiert das noch feuchte Produkt in 20 ml 2N Salzsäure und rührt etwa 2 Stunden lang. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen

und dann 24 Stunden lang im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid getrocknet.

Man erhält 2.3 g (88.5 % d.Th.) grünelbes Pulver, das sich bei Raumtemperatur zu etwa 1 % in Wasser löst.

Das DC mit FM II zeigt einen blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 32$.

$C_{28}H_{27}Cl_2N_5O$ (520.46)

6.30 mg Substanz 0.24 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 13.6 %

Gef. Cl 13.5 %

2-[1-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-2-ethyl]-6-indolyl-
carbonitril (23a)

In einer 0.5 l Schüttelente werden 3.6 g Palladium(II)-hydroxid-Bariumsulfat-Katalysator in 100 ml Dimethylformamid etwa eine Stunde lang bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nun gibt man eine Lösung von 3.61 g (0.01 mol) 2-[4-(4-Cyanophenoxy)styryl]-6-indolylcarbonitril (22a) in 60 ml Dimethylformamid zu und hydriert den Ansatz solange bei Normaldruck bis im DC das stark fluoreszierende Ausgangsprodukt nicht mehr zu sehen ist; dies erfordert eine Hydrierzeit von 2-3 Stunden..Dann saugt man den Katalysator über Celite 503 ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Der gelbe, ölige Rückstand wird mit 15 ml Methanol versetzt und eine Stunde im Eisbad gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit 2 ml Methanol nachgewaschen und im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

Man erhält 1.8 g (49.6 % d.Th.) farbloses Pulver, das bei 176-180°C schmilzt.

Dieses Rohprodukt reinigt man über eine 10 cm hoch mit Kieselgel 40 beschickte Säule ($\varnothing$ 3 cm); man eluiert mit einem Gemisch aus Toluol und Aceton, 9+1. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleiben 1.55 g (42.7 % d.Th.) einer farblosen, fein kristallinen Substanz, die bei 180–183°C schmilzt.

Aus Chlorbenzol resultieren winzige, farblose Kristalle vom Schmp. 184–185°C.

Das DC zeigt einen im UV-Licht schwach blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 51$, der sich beim Besprühen mit Ehrlichs Reagenz rotviolett färbt.

IR (KBr): 3320 cm^{-1} (NH), 2225 cm^{-1} und 2215 cm^{-1} (CN), 1250 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (363.42)

Ber. N 11.56 %

Gef. N 11.37 %

2-(1-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-2-ethyl)-6-indolyl-carboxamidin-dihydrochlorid (23b)

1.09 g (0.003 mol) 2-(1-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]-2-ethyl)-6-indolylcarbonitril (23a) löst man unter Erwärmen in 70 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform, filtriert die Lösung über ein Hartfilter und fügt dieser nach dem Erkalten 3.5 ml (0.06 mol) absol. Ethanol zu. Die klare, farblose Lösung wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit mit getrocknetem Chlorwasserstoffgas gesättigt – beim Einleiten färbt sich die Lösung rot –, in eine 0.2 l Sektf Flasche gefüllt und 10 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt. Nachdem die IR-Analyse keine Nitrilbande und das DC einer im Vakuum zur Trockene eingedampften Probe kein Ausgangsprodukt 23a mehr zeigt, wird das restliche Lösungsmittel im

Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 40–50°C abgedampft. Der rötliche, schmierige Rückstand wird in 50 ml absol. Ether suspendiert und 10 Minuten gerührt; dann wird der Ether wieder abgedampft. Dieses Verfahren wird dreimal wiederholt.

Das schwach fleischfarbene, kristalline Dihydrochlorid des Imidoesters wird in 65 ml absol., mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Ethanol gelöst, die Lösung über ein Hartfilter filtriert, in eine 0.2 l Sektflasche gefüllt und 8 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40°C ab. Der Rückstand wird in 50 ml absol. Ethanol gelöst, dann zieht man das Lösungsmittel wieder ab. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt, um das Ammoniakgas völlig zu verjagen.

Nun löst man den Kolbeninhalt in möglichst wenig absol. Ethanol und rührt die filtrierte Lösung in das 15fache des ursprünglichen Volumens an wasserfreiem Ether ein. In die gebildete Suspension wird unter gelegentlichem Umschütteln getrocknetes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet. Der Niederschlag wird abgenutscht, in 50 ml wasserfreiem Ether eine Stunde lang gerührt, wieder abgenutscht und mit wasserfreiem Ether neutral gewaschen.

Nach 24-stündigem Trocknen im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid erhält man 0.76 g (53.9 % d.Th.) ockerfarbenes Pulver, das sich bei 20°C zu >2 % in Wasser löst.

Das DC mit FM II zeigt einen schwach blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 75$.

$C_{24}H_{25}Cl_2N_5O$ (470.41)

20.5 mg Substanz 0.838 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 15.1 %

Gef. Cl 14.5 %

3.3. 2,6'-Biindole

- 3.3.1. 2,6-Indoldiylldicarboxamidin-dihydrochlorid (29b)
und
2,6-Bis(2-imidazolin-2-yl)indol-dihydrochlorid (29c)

4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-methylester (24) ⁶⁷⁾

30 g (0.185 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) werden in einem 1 l Dreihalskolben mit einem KPG-Rühraufsatz in einer Mischung aus 60 g (0.407 mol) Oxalsäure-diethylester und 90 ml Methanol unter leichtem Erwärmen gelöst und anschließend unter heftigem Rühren im Eisbad auf 0-5°C abgekühlt. Der entstehenden Suspension fügt man unter Rühren eine eisgekühlte Lösung von 9.4 g (0.407 mol) Natrium in 300 ml Methanol zu. Es entsteht sofort eine dunkelrote Lösung. Diese wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 40-48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 450 ml Wasser verdünnt und unter weiterem Rühren mit 2N Salzsäure angesäuert, wobei die Farbe von Rot nach Gelb umschlägt. Der entstandene, voluminöse Niederschlag wird noch 5 Minuten gerührt, dann abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und gut trocken gesaugt.

Dieses Rohprodukt, getrocknet wiegt es etwa 34 g und schmilzt bei 123-125°C, wird noch feucht aus 125-150 ml Ethanol umgelöst. Der abgesaugte, kristalline Niederschlag wird im Vakuum getrocknet.

Man erhält 30-32 g (65-70 % d.Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 129-131°C (Lit. ⁶⁷⁾ 129-131°C).

Das DC zeigt einen bräunlichen Fleck mit $hR_f \sim 50$, der nach dem Besprühen mit 2N Natronlauge rot erscheint.

IR (KBr): 2220 cm^{-1} (CN), 1730 cm^{-1} (α -Ketoester),
1525 cm^{-1} und 1345 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$ (248.20)

6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-methylester (25) ⁶⁷⁾

20 g (0.08 mol) 4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-methylester (24) werden in einem 1 l Dreihalskolben in 400 ml Eisessig unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der Lösung gibt man unter Rühren vorsichtig 50 g Zinkstaub in kleinen Portionen zu. Nach Beendigung der Zugabe läßt man den Ansatz noch 15 Minuten sieden. Der heiße Ansatz wird nun rasch durch eine vorgewärmte Nutsche abgesaugt und der Nutschrückstand zweimal mit je 25 ml heißem Eisessig nachgewaschen. Nach dem Erkalten gießt man das Filtrat in 3 l Eiswasser.

Der grüngelbe, flockige Niederschlag wird nach etwa einer halben Stunde abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen.

Das Rohprodukt, getrocknet wiegt es etwa 12 g und schmilzt bei 192-195°C, wird noch feucht aus 70-90 ml Acetonitril umgelöst.

Man erhält 10 g (62.5 % d.Th.) grünliche Kristallnadeln vom Schmp. 198-199°C.

Das DC mit Toluol/Aceton, 9+1, zeigt beim Betrachten im UV-Licht einen schwach dunkelviolett fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 50$, der sich mit Ehrlichs Reagenz in der Wärme bläulich färbt. Verwendet man Tetrahydrofuran/Isoopropanol/Toluol/25proz. Ammoniaklösung, 3+3+2+1, als Fließmittel, so erscheint der Fleck bei $hR_F \sim 93$.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NH), 2220 cm^{-1} (CN), 1690 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (200.20)

Ber. N 13.99 %

Gef. N 13.94 %

2-Hydroxymethyl-6-indolylcarbonitril (26a)

8 g (0.04 mol) 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-methylester (25) werden in 250 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Der im Eisbad auf 0°C abgekühlten Lösung fügt man unter Rühren zwei Spatelspitzen Natriumhydrogencarbonat und dann portionsweise 38.8 g (0.106 mol) Calciumiodid-tetrahydrat und 8.5 g (0.224 mol) Natriumborhydrid so zu, daß keine wesentliche Erwärmung auftritt. Die Lösung wird nun bei einer Wasserbadtemperatur von 10-14°C 2 1/2 Stunden lang gerührt. Nach dem erneuten Abkühlen des Ansatzes auf 0°C fügt man portionsweise weitere 15.7 g (0.043 mol) Calciumiodid-tetrahydrat und 4.0 g (0.105 mol) Natriumborhydrid zu und rührt nochmals 2-2 1/2 Stunden bei 10-14°C.

Nach Ablauf der Rührzeit überprüft man dünnschichtchromatographisch die Beendigung der Reduktion und hydrolysiert dann das überschüssige Hydrid durch vorsichtige Zugabe von 500 ml Wasser und 100 ml Eisessig. Nach beendeter Hydrolyse zieht man das Tetrahydrofuran bei einer Wasserbadtemperatur von 40-45°C im Vakuum ab. Nach zweistündigem Rühren des Ansatzes im Eisbad saugt man das ausgefallene, kristalline Produkt ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet bei 100°C im Trockenschrank.

Man erhält 5.2-5.9 g (75.6-85.8 % d.Th.) feine, farblose, winzige Kristallnadeln*, die bei 181-183°C schmelzen. Nach dem Umlösen aus 300-400 ml Chlorbenzol bleiben 4.5-5.2 g (65.4-75.6 % d.Th.) gelbliche Kristallnadeln vom Schmp. 183-185°C (Lit. ⁶⁷) 178-180°C).

Das DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton, 8+2, zeigt im UV-Licht einen schwach blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 18$, der mit Ehrlichs Reagenz rotviolett anfärbbar ist.

* Dieses "Rohprodukt" genügt den Reinheitskriterien einer Weiterverarbeitung.

IR (KBr): 3350 cm^{-1} (NH), 3200 cm^{-1} und 1300 cm^{-1} (OH),
 2220 cm^{-1} (CN), 1030 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (172.18)

Ber. N 16.27 %

Gef. N 16.08 %

2-Hydroxymethyl-6-indolylcarbaldehyd (26b)

3.44 g (0.02 mol) 2-Hydroxymethyl-6-indolylcarbonitril (26a) u.
 6 g (0.057 mol) Natriumhypophosphit-monohydrat werden in
 einem Gemisch aus 70 ml Pyridin, 35 ml Eisessig und 35 ml
 Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 3 g Raney-Nickel ver-
 setzt und 1 1/2 Stunden lang in einem auf 45°C temperier-
 ten Wasserbad gerührt. Nach der Zugabe weiterer 0.3 g Ra-
 ney-Nickel wird die Suspension noch 10-15 Minuten bei 45°C
 gerührt. Anschließend saugt man noch warm vom Katalysator
 ab, wäscht diesen mit 10 ml der obigen Lösungsmittelmischung
 nach und rührt das Filtrat in 300 ml Wasser ein.

Die grüne Lösung wird dreimal mit je 150 ml Essigsäure-
 ethylester extrahiert. Die organische Phase wird einmal
 mit 150 ml 1N Salzsäure und dann vier- bis fünfmal mit je
 200 ml Eiswasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über
 Natriumsulfat dampft man das Lösungsmittel am Rotations-
 verdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40°C ab.

Der gelbe, filzig kristalline Rückstand, 2.5 g (71.4 % d.
 Th.), der bei $153\text{--}157^{\circ}\text{C}$ schmilzt, wird aus ca. 60 ml Wasser
 unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Die abgesaugte,
 kristalline Fällung wird im Exsikkator unter Stickstoff-
 atmosphäre getrocknet.

Man erhält 2.1 g (60 % d.Th.) schwach gelbe Kristallnadeln
 mit dem Schmp. $155\text{--}158^{\circ}\text{C}$.

Das DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton, 8+2, zeigt im

UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $h\nu_F \sim 15$, der nach dem Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orange oder unter Einwirkung von Luftsauerstoff nach etwa einer halben Stunde violett erscheint; mit Ehrlichs Reagenz färbt sich der Fleck sofort dunkelviolett.

IR (KBr): 3240 cm^{-1} (OH) (sehr breit; NH verdeckt),
 1660 cm^{-1} (CO), 1310 cm^{-1} (OH), 1030 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ (175.19)

1.315 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 173.0

Ber. N 8.0 %

Gef. N 8.2 %

2-Formyl-6-indolylcarbonitril (27a) 38,67)

20.6 g (0.12 mol) 2-Hydroxymethyl-6-indolylcarbonitril (26a) werden unter gelindem Erwärmen in 520 ml Aceton gelöst. Die Lösung gießt man in eine mit 87 g (1 mol) Mangandioxid und 20 g Natriumchlorid beschickte 0.75 l Sektkflasche. Der Ansatz wird liegend mechanisch geschüttelt, bis im DC kein Ausgangsprodukt 26a mehr erscheint; dies erfordert, je nach Aktivität des verwendeten Mangandioxids, eine Schüttelzeit von 3-8 Tagen.

Nach Beendigung der Oxidation wird die Suspension mit 200 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung versetzt und nochmals etwa 30 Minuten geschüttelt. Nun klärt man die Suspension durch Absaugen über Celite 503 und wäscht den Rückstand mit Aceton nach. Dem klaren Filtrat fügt man 300-400 ml Wasser zu und rührt das ausgefallene Natriumchlorid wieder in Lösung. Anschließend zieht man das Aceton im Vakuum ab, saugt den hellbraunen Niederschlag ab und wäscht diesen mit etwas Wasser nach.

Das getrocknete Rohprodukt - es wiegt etwa 18 g und schmilzt bei 198-200°C - wird über eine mit Kieselgel 40 etwa 12 cm hoch beschickte Säule (Ø 5 cm) durch Elution mit Chloroform gereinigt.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleiben 16-17 g (78.4-83.3 % d.Th.) gelbe Kristallnadelchen, die bei 200-202°C schmelzen.

Aus Acetonitril umgelöst, resultieren 12-14.5 g (63.7-71.1 % d.Th.) gelbliche Kristallnadeln vom Schmp. 203-205°C (Zers.) (Lit. ⁶⁷) 201-203°C).

Das DC zeigt im UV-Licht einen schwach blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 48$, der beim Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung ein oranges Hydrazon bildet. In Chloroform steigt 27a auf $hR_F \sim 30$.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NH), 2850 cm^{-1} (CH), 2220 cm^{-1} (CN), 1650 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ (170.17)

2,6-Indoldiylldicarbaldehyd (27b)

8.5 g (0.05 mol) 2-Formyl-6-indolylcarbonitril (27a) und 15 g (0.143 mol) Natriumhypophosphit-monohydrat werden in einer Mischung aus 300 ml Pyridin, 80 ml Eisessig und 70 ml Wasser unter gelindem Erwärmen gelöst. Die Lösung wird mit 7.5 g Raney-Nickel versetzt und 2 Stunden lang in einem 50°C warmen Wasserbad gerührt. Nach der Zugabe weiterer 0.5 g Raney-Nickel wird die Suspension noch 15 Minuten gerührt. Nun prüft man dünnschichtchromatographisch auf quantitative Reduktion, saugt dann noch warm vom Katalysator ab, wäscht diesen mit einer Mischung aus 15 ml Pyridin und 15 ml Eisessig nach und rührt das Filtrat in 1.5 l Wasser ein.

Die rötliche Lösung läßt man etwa 15 Stunden im Kühlschrank

stehen und saugt dann die rötliche, kristalline Fällung ab, die getrennt vom Filtrat aufgearbeitet wird.

Nach dem Trocknen bleiben 3 g (34.6 % d.Th.) rötliche, bei 163-166°C schmelzende Kristalle. Dieses Rohprodukt wird über eine mit Kieselgel 40 etwa 12 cm hoch beschickte Säule (Ø 5 cm) durch Elution mit Chloroform gereinigt. Nach dem Eindampfen des Eluats bleiben 2.6 g (30 % d.Th.) eines gelben, bei 166-167°C schmelzenden Kristallsandes.

Das Filtrat wird dreimal mit je 150 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte werden dreimal mit je 200 ml 2N Salzsäure und dann sechsmal mit je 200 ml Eiswasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat dampft man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab.

Man erhält 2 g (23.1 % d.Th.) gelbliche, grobe Kristalle, die bei 166-168°C schmelzen.

Der Schmp. einer aus Methanol umgelösten Probe liegt bei 167-168°C.

Die Gesamtausbeute beträgt 4.6 g (53.1 % d.Th.).

Das DC mit Toluol/Aceton, 9+1, zeigt im UV-Licht einen stark blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 40$, der mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung intensiv orangebraun anfärbbar ist. In Chloroform als Fließmittel ergibt sich der $hR_F \sim 25$.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NH), 2850 cm^{-1} und 2720 cm^{-1} (CH), 1680 cm^{-1} und 1650 cm^{-1} (CO).

$C_{10}H_7NO_2$ (173.17)

Ber. N 8.09 %

Gef. N 8.16 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 173.

2-Hydroximinomethyl-6-indolylcarbonitril (28)

3.4 g (0.02 mol) 2-Formyl-6-indolylcarbonitril (27a) und 1.67 g (0.024 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid werden in einer Mischung aus 34 ml absol. Ethanol und 17 ml über Kaliumhydroxid getrocknetem Pyridin gelöst und im Wasserbad 2 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der gelbliche, viskose Rückstand mit 40 ml Wasser versetzt. Die entstandene Suspension wird eine Stunde lang gerührt. Das weiße, amorphe Produkt wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen.

Nach dem Trocknen bleiben 3.4 g (91.9 % d.Th.) eines farblosen Pulvers, das bei 198–200°C schmilzt.

Nach dem Umlösen aus Ethanol erhält man 2.6 g (70.3 % d.Th.) winzige Kristalle vom Schmp. 202–205°C (Zers.).

Das DC zeigt im UV-Licht einen schwach blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 18$, der nach dem Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung braun erscheint.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NH), 3250 cm^{-1} und 1630 cm^{-1} (C=N), 2240 cm^{-1} (CN).

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (185.19)

1.485 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 178.9

Ber. N 22.69 %

Gef. N 22.34 %

2,6-Indoldiylldicarbonitril (29a)

a) Durch Dehydratisierung von 2-Hydroximinomethyl-6-indolylcarbonitril (28):

In 60 ml Thionylchlorid, das frisch über Leinöl und Chinolin destilliert wird, gibt man unter Rühren portionsweise 1.85 g (0.01 mol) 2-Hydroximinomethyl-6-indolylcarbonitril (28) und erhitzt die Mischung anschließend unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 30 Minuten lang zum Sieden. Nach dem Abkühlen rührt man die Lösung noch 1 1/2 - 2 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt dann das Thionylchlorid im Vakuum mit Hilfe eines Saugkopfes bei einer Wasserbadtemperatur von 20-25°C.

Der Rückstand, ein graugelbes, kristallines Pulver, wiegt nach dem Trocknen bei 80°C 1.6 g (95.8 % d.Th.) und schmilzt bei 210-212°C.

Dieses Rohprodukt wird entweder durch Umlösen aus Chlorbenzol gereinigt - man erhält 1.25 g (74.9 % d.Th.) gelbliche Kristallplättchen, die bei 212-215°C schmelzen - oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel 40 unter Verwendung einer Mischung aus Benzol und Aceton, 9+1, als Elutionsmittel; man erhält dann 1.43 g (85.6 % d.Th.) nahezu farblose Kristallschuppen vom Schmp. 215-216°C.

Das DC zeigt im UV-Licht einen sehr schwach dunkelviolet fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 55$, der mit Ehrlichs Reagenz erst nach längerem Erwärmen sehr schwach rotviolett erscheint.

IR (KBr): 3240 cm^{-1} (NH), 2220 cm^{-1} (CN).

$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_3$ (167.17)

1.261 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 169.8

Ber. N 25.14 %

Gef. N 25.09 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 167.

b) Durch Dehydratisierung von 6-Cyano-2-indolyl-carboxamid (31):

1.85 g (0.01 mol) 6-Cyano-2-indolylcarboxamid (31) werden in 100 ml Phosphortrichloridoxid suspendiert und 2 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die bräunliche Lösung in eine Mischung aus 800 g zerstoßenem Eis und 450 ml 25proz. Ammoniaklösung gegossen. Das ausgefallene Produkt wird nach der Eisschmelze abgesaugt und mit Eiswasser neutral gewaschen.

Nach dem Trocknen erhält man ein bräunliches Pulver, 1.6 g (95.8 % d.Th.), das bei 207-209°C schmilzt.

Dieses Rohprodukt wird über Kieselgel 40 chromatographiert; eluiert wird mit einer Mischung aus Toluol und Aceton, 9+1. Man erhält 1.4 g (83.8 % d.Th.) farblose Kristalle, die bei 212°C schmelzen.

Aus Chlorbenzol resultieren Kristalle, die bei 214-215°C schmelzen und nach Mischschmelzpunkt, IR-Spektrum und DC mit der nach a) gewonnenen Substanz identisch sind.

c) Weitere Versuche zur Darstellung von 2,6-Indoldiyl-dicarbonitril (29a)

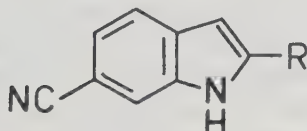


Tabelle 4

R (Nr.)	Dehydratisierungsreagenz/Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
CHO (27a)	[NH ₃ OH] Cl/DMF ⁸³⁾	variiert nach Lösungsmittelmenge, Temperatur und Zeit	Schwarzfärbung oder unter milden Bedingungen: Isolierung von 28; DC:negativ an 29a.
CHO (27a)	[NH ₃ OH] Cl/DMF/Pyridin		
CHO (27a)	[NH ₃ OH] Cl/Pyridin/Acetanhydrid ^{74,84a)}		
CHNOH (28)	Triphenylphosphin/CCl ₄ /(C ₂ H ₅) ₃ N in Methylenchlorid ⁸⁵⁾	siedende Lösung	nach IR und Ehrlichscher Probe: 1,3-Diacetylierung am Indol.
CHNOH (28)	Pyridin/DMF	sied. Lsg.	Isolierung von 28; DC: negativ an 29a.
CHNOH (28)	Acetanhydrid ^{84a)}	sied. Lsg.	1,3-Diacetylierung am Indol
CHNOH (28)	Benzol/Thionylchlorid ^{84a)}	sied. Lsg.	Ausbeute an 29a: 50 %; in Benzol schwer löslich
CONH ₂ (31)	Phosphortrichlorid-oxid/Phosphor(V)-chlorid	sied. Lsg.	Rot- bis Schwarzfärbung; DC: Spuren an 29a.

2,6-Indoldiylldicarboxamidin-dihydrochlorid (29b)

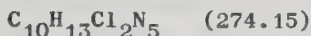
1.67 g (0.01 mol) 2,6-Indoldiylldicarbonitril (29a) werden in 300 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wird nach dem Erkalten mit 11 ml absol. Ethanol versetzt und dann mit getrocknetem Chlorwasserstoff gesättigt, in eine 0.75 l Sektflasche gefüllt und 7 Tage liegend mechanisch geschüttelt. Anschließend engt man eine Probe der Lösung im Vakuum zur Trockene ein; zeigt die IR-Analyse dieser Probe keine Nitrilbande und das DC kein Ausgangsprodukt 29a mehr, so wird der gesamte Ansatz im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 40–50°C zur Trockene eingedampft. Der gelbliche Rückstand wird in 70 ml wasserfreiem Ether suspendiert und 15 Minuten gerührt, dann wird der Ether wieder verjagt. Dieses Verfahren wird zur Entfernung letzter Spuren an Chlorwasserstoff dreimal wiederholt.

Das gelbliche Imidoester-hydrochlorid wird in 160 ml absol., mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Ethanol gelöst. Die Lösung wird über ein Hartfilter in eine 0.2 l Sektflasche filtriert und liegend 7 Tage lang geschüttelt. Nun wird das Lösungsmittel im Vakuum in einem auf 50°C temperierten Wasserbad abgezogen. Der gelbe Rückstand wird in 50 ml absol. Ethanol 5 Minuten lang gerührt, dann wird das Lösungsmittel wieder abgedampft. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt.

Anschließend löst man den Rückstand unter gelindem Erwärmen in möglichst wenig absol. Ethanol und rührt diese Lösung in das dreifache Volumen an absol. Ether ein. In die Suspension wird bis zur Sättigung trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach dem Absinken des Niederschlags dekantiert man die überstehende Flüssigkeit. Der Niederschlag wird in 500 ml absol. Ether suspendiert, nach ca. 30 Minuten abgesaugt und reichlich mit absol. Ether nachgewaschen.

Nach dem Trocknen im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid erhält man 1.7 g (62 % d.Th.) gelbes Pulver, das sich bei 20°C zu ~ 5 % in Wasser löst.

Das DC mit FM II zeigt einen schwach fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 23$.



9.13 mg Substanz 0.1N $AgNO_3$: 0.670 ml

Ber. Cl 25.86 %

Gef. Cl 26.01 %

2,6-Bis(2-imidazolin-2-yl)indol-dihydrochlorid (29c)

1.7 g (0.01 mol) 2,6-Indoldiylldicarbonitril (29a) werden in einer Mischung aus 78 ml Dimethylformamid und 39 ml Piperidin gelöst. In die Lösung leitet man 30 Minuten lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei sich die Lösung erwärmt und nach Tiefgrün dunkelt. Der Ansatz wird 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen und dann, nachdem eine hydrolysierte Probe im IR-Spektrum keine Nitrilbande und dünnschichtchromatographisch kein Dinitril 29a mehr zeigt, in 200 ml Wasser gegossen.

Die gelbe Fällung wird nach etwa 2 Stunden abgesaugt, noch feucht in 20 ml 70proz. Ethylendiamin suspendiert und eine Stunde lang am Rückfluß bei 110–120°C Luftbadtemperatur erhitzt. Es entweichen Ammoniak- und Schwefelwasserstoffgase. Nach Ablauf der Reaktionszeit rührt man die noch etwa 40°C warme Lösung in 120 ml Wasser ein, saugt nach einer Stunde den gelblichen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet an der Luft.

Das gelbe Pulver suspendiert man zur Bildung des Hydrochlorids in 30 ml 2N Salzsäure und rührt eine Stunde lang. Die Suspension wird mit 270 ml Aceton versetzt und weitere 15

Minuten gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen und 24 Stunden im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid getrocknet.

Man erhält 2 g (61.3 % d.Th.) weißes Pulver, das sich bei Raumtemperatur zu > 5 % in Wasser löst.

Das DC mit FM II zeigt einen schwach fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 10$.

$C_{14}H_{17}Cl_2N_5$ (326.23)

11.11 mg Substanz 0.679 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 21.73 %

Gef. Cl 21.67 %

3.3.2. 6-Formyl-2-indolylcarbonitril (33)

6-Cyano-2-indolylcarbonsäure (30) ⁶¹⁾

8.6 g (0.04 mol) 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester werden entweder in 60 ml einer 10proz. ethanolischen Kaliumcarbonatlösung ⁶¹⁾ oder in einer aus 6 g Kalium und 60 ml absol. Ethanol bereiteten Kaliumethylatlösung unter gelindem Erwärmen gelöst. Man fügt dem Ansatz unter weiterem Erhitzen portionsweise soviel Wasser zu, bis bei weiterer Verdünnung keine Trübung mehr auftritt. Die Lösung wird noch 2-3 Minuten am Sieden gehalten, filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Der farblose Niederschlag wird nach dem Erkalten abgesaugt, getrocknet und aus Eisessig umgelöst.

Man erhält 6.3 g (84 % d.Th.) feine, farblose Nadeln vom Schmp. 293-296°C (Lit. ⁶¹⁾ 290-295°C).

Das DC mit dem Fließmittel Tetrahydrofuran/Isopropanol/Toluol/25proz. Ammoniaklösung, 3+3+2+1, zeigt einen sehr schwach bläulich fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 20$, der sich mit Ehrlichs Reagenz in der Wärme rotviolett färbt.

IR (KBr): 3280 cm^{-1} (NH), 3100 cm^{-1} (OH), 2230 cm^{-1} (CN), 1710 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (186.17)

6-Cyano-2-indolylcarboxamid (31)

a) Aus 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester ^{38,61)} oder -methylester (25) ⁶⁷⁾:

24 g (0.12 mol) 6-Cyano-2-indolylcarbonsäuremethylester (25) — oder 25.7 g (0.12 mol) 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester ^{38,61)} — werden in 800 ml absol. Methanol unter leichtem Erwärmen gelöst. Die erkaltende Lösung wird mit trockenem Ammoniakgas gesättigt, in eine eisgekühlte 1 l

Gußstahlbombe gegossen und 8 Stunden lang im Trockenschrank bei 100°C erhitzt. Nach dem Erkalten zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, digeriert den Rückstand in 150 ml Methanol und verdampft dieses erneut.

Der Rückstand wird in 60 ml heißem Chlorbenzol 5 Minuten lang digeriert, um evt. nicht aminolysierten Ester zu entfernen, und dann heiß abgesaugt.

Nach dem Trocknen bleiben 20 g (90 % d.Th.) graues Pulver, das bei 248-252°C schmilzt.

Das Rohprodukt wird aus 350-400 ml Methanol umgelöst. Es resultieren 17.6 g (79.2 % d.Th.) farblose, grobe Kristalle vom Schmp. 254-256°C.

Das DC mit dem Fließmittel Tetrahydrofuran, 25proz. Ammoniaklösung, Isopropanol und Toluol, 3+1+3+2, zeigt im UV-Licht einen schwach violett fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 80$. In Toluol/Aceton, 9+1, steigt 31 nicht.

IR (KBr): 3430 cm^{-1} und 3240 cm^{-1} (Amid-NH),
3320 cm^{-1} (Indol-NH), 2220 cm^{-1} (CN),
1665 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (185.19)

1.609 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 187.1

Ber. N 22.69 %

Gef. N 22.54 %

b) Aus 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure (30):

4.1 g (0.022 mol) 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure (30) ⁶¹⁾ werden in 35 ml frisch destilliertem Acetylchlorid suspendiert. Die Suspension wird im Eisbad auf 0°C abgekühlt und portionsweise mit 4.6 g (0.022 mol) Phosphor(V)-chlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe erwärmt man den Ansatz

langsam auf etwa 35°C und rührt im Wasserbad bei dieser Temperatur 4 Stunden lang. Nach Ablauf der Reaktionszeit verjagt man das Lösungsmittel im Vakuum mit Hilfe eines Saugkopfes bei einer Wasserbadtemperatur von 50–60°C. Der Rückstand wird kurzzeitig in Benzol suspendiert, dann wird das Lösungsmittel wieder abdestilliert. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt, um die letzten Spuren an Acetylchlorid zu entfernen.

Das Rohprodukt wird in Benzol gelöst, mit einer Spatelspitze Aktivkohle versetzt, kurz aufgeköcht und filtriert. Das kristalline Säurechlorid wird nach dem Erkalten abgesaugt und in Chloroform unter gelindem Erwärmen gelöst. In die erkaltete Lösung leitet man trockenes Ammoniakgas ein, wobei das Säureamid ausfällt. Den mit Ammoniakgas gesättigten Ansatz läßt man über Nacht stehen und saugt dann die Fällung ab.

Nach dem Trocknen erhält man 2.1 g (52.5 % d.Th.) feinkristallines, bei 252–254°C schmelzendes Produkt, das nach DC, IR-Spektrum und Mischschmelzpunkt mit dem nach a) gewonnenen identisch ist.

6-Formyl-2-indolylcarboxamid (32)

18.5 g (0.1 mol) 6-Cyano-2-indolylcarboxamid (31) und 30 g (0.285 mol) Natriumhypophosphit-monohydrat werden in einer Mischung aus 600 ml Pyridin, 300 ml Eisessig und 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 15 g Raney-Nickel versetzt und 2 3/4 Stunden lang in einem 50°C warmen Wasserbad gerührt. Nach der Zugabe weiterer 1.5 g Raney-Nickel wird die Suspension noch 15 Minuten gerührt. Dann saugt man noch warm vom Katalysator ab, wäscht diesen mit 50 ml der obigen Lösungsmittelmischung nach und gießt das Filtrat in 3.6 l Wasser ein. Die grüne Lösung läßt man etwa 15 Stunden im Kühlschrank stehen und saugt dann die kristal-

line Fällung ab.

Nach dem Trocknen bei 100°C bleiben 14.9 g (79.2 % d.Th.) feine, gelbe Kristallnadeln, die bei 231–233°C schmelzen.

Aus Wasser oder aus 30proz. Methanol umgelöst, resultieren farblose, feine, lange Kristallnadeln vom Schmp. 234–235°C.

Das DC, mit einer Fließmittelmischung aus 3 Teilen Tetrahydrofuran, 1 Teil 25proz. Ammoniaklösung, 3 Teilen Isopropanol und 2 Teilen Toluol entwickelt, zeigt einen intensiv hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 75$, der nach dem Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orange erscheint. In Toluol/Aceton, 9+1, bleibt 32 am Start zurück.

IR (KBr): 3450 cm^{-1} und 3150 cm^{-1} (Amid-NH),
3360 cm^{-1} (Indol-NH), 1675 cm^{-1} (Aldehyd-CO),
1655 cm^{-1} und 1645 cm^{-1} (Amid-CO).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (188.19)

1.343 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 191.8

Ber. N 14.89 %

Gef. N 14.89 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 188.

6-Formyl-2-indolylcarbonitril (33)

a) 200 ml wasserfreies Tetrahydrofuran werden in einem 1 l Enghalserlenmeyerkolben, der mit einem Trichter als "Rückflußkühler" versehen ist, zum Sieden erhitzt. Man nimmt den Erlenmeyerkolben von der Heizplatte und gibt unter Rühren 1.9 g (0.01 mol) fein verriebenes 6-Formyl-2-indolylcarboxamid (32) in das heiße Tetrahydrofuran. Man kocht unter Rühren kurz auf, um das Produkt in Lösung zu bringen, und ergänzt das verdampfte Tetrahydrofuran. Die klare, gelbe Lösung wird von der Heizplatte genommen und mit 110 ml

Phosphortrichloridoxid versetzt. Diese Mischung wird nun erneut rasch zum Sieden erhitzt und nach dessen Beginn genau 4 - 4 1/2 Minuten am Sieden gehalten. Die sich allmählich nach weinrot verfärbende Lösung wird nach Ablauf der angegebenen Zeit sofort kurzzeitig in einem Wasserbad und dann in einem Eisbad abgekühlt.

Die auf 0°C abgekühlte Lösung tropft man portionsweise in eine Mischung aus 800 g zerstoßenem Eis und 450 ml 25proz. Ammoniaklösung, die in einem 3 l Becherglas kräftig gerührt wird. Um ein Überhitzen an der Eintropfstelle und damit ein Verkleben der ausfallenden Substanz zu vermeiden, ist die Lösung langsam und gleichmäßig innerhalb von etwa 2 Stunden einzutropfen. Die Temperatur der ammoniakalischen Eismischung soll zu Beginn des Eintropfens -15°C betragen. Nach 20-30-minütigem Eintropfen schmilzt das Eis im Becherglas, und es wird, da die Temperatur während der Hydrolyse nicht über 5°C steigen darf, eine Außenkühlung in Form eines Eis-Kochsalzbades erforderlich. Dieses ist während der 2-stündigen Hydrolysedauer meist mehrmals zu erneuern. Steigt die Temperatur doch über 5°C, so fügt man der Hydrolysemischung die benötigte Menge an zerstoßenem Eis zu. Nach Beendigung des Eintropfens prüft man den pH-Wert des Ansatzes; er soll zwischen 7 und 8 liegen, evt. ist mit 25proz. Ammoniaklösung zu alkalisieren. Nun rührt man den Ansatz noch 30 Minuten im Eisbad und saugt dann den rotbräunlich bis fleischfarbenen Niederschlag ab.

Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 1.4-1.7 g eines körnig pulvrigen Produktes, das im Intervall von 140-155°C schmilzt.

Das Rohprodukt wird unter Rühren in 25 ml heißes Chlorbenzol gegeben; die Suspension wird zum Sieden erhitzt und dann heiß filtriert; der Rückstand wird mit weiteren 7 ml heißem Chlorbenzol extrahiert. Nach mehrstündigem Stehen saugt man das in den Filtraten auskristallisierte Produkt ab.

Die an der Luft getrockneten, fahlgelben, manchmal schwach orangefarbenen Kristallkörner wiegen 0.65-0.85 g (38.2-50 % d.Th.) und schmelzen bei 163-165°C.

Reinigt man 1 g dieser Kristalle an einer mit Kieselgel 40 etwa 10 cm hoch beschickten Säule, so erhält man nach dem Abdampfen des Elutionsmittels Toluol/Aceton, 9+1, 0.9 g farblose, winzige Kristalle vom Schmp. 165-166°C.

Das DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton, 9+1, zeigt im UV-Licht einen intensiv hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 45$, der beim Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung ein oranges Hydrazon bildet. Entwickelt man das DC im Fließmittel Tetrahydrofuran/Isopropanol/Toluol/25proz. Ammoniaklösung, 3+3+2+1, so ergibt sich der $hR_F \sim 90$.

IR (KBr): 3320 cm^{-1} (NH), 2850 cm^{-1} und 2720 cm^{-1} (CH),
 2230 cm^{-1} (CN), 1680 cm^{-1} (CO).

$C_{10}H_6N_2O$ (170.17)

Ber. N 16.46 %

Gef. N 16.44 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 170.

b) Weitere Versuche zur Darstellung von 6-Formyl-2-indolylcarbonitril mit Variation des Lösungsmittels, z.B. nur Phosphoroxychlorid ^{84b)} oder Acetonitril/Phosphoroxychlorid, oder Tetrahydrofuran/Phosphoroxychlorid unter Zusatz von Dimethylformamid oder Basen wie Pyridin oder Piperidin, um die Dehydratisierung zu beschleunigen und das System abzupuffern, scheiterten. Die Ansätze färbten sich entweder tief schwarz, verharzten, oder man isolierte ein dunkelviolettes Öl. Im DC zeigten sich neben Spuren an gewünschtem Produkt eine Vielzahl an weiteren, fluoreszierenden und nicht fluoreszierenden Flecken, die rot bis dunkelviolett gefärbt waren.

Bei der Verwendung von Phosphoroxychlorid ^{84b)} als Lösungs- und Dehydratisierungsmittel erhielt man aus 0.01 mol 6-Formyl-2-indolylcarboxamid (32) nach der Säulenreinigung an Kieselgel 0.1 g (5.9 % d.Th.) gelbes, kristallines 6-Formyl-2-indolylcarbonitril (33), das bei 160-162°C schmolz.

3.3.3. 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonitril

6-Formyl-2-indolylcarbonsäure-ethylester (34a)

- 1) Reduktion von 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester mit

a) Natriumhypophosphit/Raney-Nickel/Wasser:

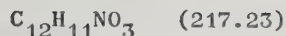
21.4 g (0.1 mol) 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester ^{38,61)} und 30 g (0.285 mol) Natriumhypophosphit-monohydrat werden in einer Mischung aus 330 ml Pyridin, 165 ml Eisessig und 165 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 15 g Raney-Nickel versetzt und 2 1/4 Stunden lang in einem auf 45°C temperierten Wasserbad gerührt. Nach der Zugabe von weiteren 1.5 g Raney-Nickel wird nochmals 30 Minuten gerührt und dann warm vom Katalysator abgesaugt. Dieser wird mit 20 ml des obigen Lösungsmittelgemisches nachgewaschen. Das grüne Filtrat gießt man unter Rühren in 1.3 l Wasser. Nach 30-minütigem Rühren des Ansatzes im Eisbad saugt man die gebildete, feinkristalline Fällung ab und trocknet bei 100°C im Trockenschrank.

Man erhält 18.5-20.8 g (85.2-95.8 % d.Th.) winzige, verfilzte Kristalle, die bei 179-180°C schmelzen.

Nach dem Umlösen aus etwa 180 ml Acetonitril wiegen die bei 100°C getrockneten, farblosen Kristallnadeln 16.2-18.1 g (74.6-83.3 % d.Th.), der Schmp. liegt bei 180-181°C.

Betrachtet man das DC im UV-Licht, so erscheint bei $h\nu_F \sim 40$ ein hellblau fluoreszierender Fleck, der durch Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orange anfärbbar ist.

IR (KBr): 3315 cm^{-1} (NH), 1685 cm^{-1} (Ester-CO),
1670 cm^{-1} (Aldehyd-CO).



1.838 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 216.2

Ber. N 6.45 %

Gef. N 6,58 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 217.

b) Tetrachlorozinn(II)-säure:

11.4 g (0.06 mol) feingepulvertes, frisch entwässertes Zinn(II)-chlorid ¹¹⁷⁾ werden in 120 ml absol. Ether suspendiert. In die Suspension leitet man etwa 2 Stunden lang einen kräftigen Strom von trockenem Chlorwasserstoffgas ein. Nach etwa einstündigem Einleiten bilden sich in dem mit einem Calciumchlorid-Rohr verschlossenen DHK zwei klare Schichten; die untere, viskose Schicht besteht aus Tetrachlorozinn(II)-säure. Nun gießt man unter Rühren eine etwa 40°C warme Suspension von 4.3 g (0.02 mol) 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester ^{38,61)} in 30 ml absol. Tetrahydrofuran zu und leitet in den Ansatz weitere 4 Stunden Chlorwasserstoffgas ein. Anfangs bildet sich ein gelber, viskoser Niederschlag, der sich jedoch nach 1 bis 2 Stunden wieder fein suspendieren läßt. Nach Beendigung des Einleitens rührt man die Suspension noch eine Stunde.

Nach 2-tägigem Stehen des Ansatzes bei Raumtemperatur saugt man den gebildeten Niederschlag ab und wäscht den Rückstand mit Ether frei von Chlorwasserstoff. Nach dem Trocknen erhält man 7.8 g gelbes Aldimin-hexachlorostannat(IV), das durch 2-stündiges Erwärmen in 100 ml Wasser im siedenden Wasserbad unter kräftigem Rühren hydrolysiert wird. Nach dem Erkalten der Suspension wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Die gelbliche Substanz wiegt 2.8 g und schmilzt bei 171-176°C trüb.

Dieses Rohprodukt wird über Kieselgel 40 durch Elution mit Chloroform chromatographiert. Der Vorlauf, der dünn-schicht-chromatographisch noch Spuren an Ausgangsmaterial zeigt, wird verworfen. Das Lösungsmittel des Hauptlaufes wird im Vakuum abgedampft. Es bleiben 2.3 g (53 % d.Th.) einer farblosen, pulverigen Substanz, die bei 178-179°C schmilzt.

Nach dem Umlösen aus Acetonitril erhält man 1.9 g (43.8 % d.Th.) farblose, feine Kristallnadeln vom Schmp. 180°C.

Das Produkt ist nach IR-Spektrum, DC und Mischschmelzpunkt identisch mit dem nach a) gewonnenen.

Herstellung von wasserfreiem Zinn(II)-chlorid ¹¹⁷⁾

In einem mit Rückflußkühler und KPG-Rühraufsatz versehenen 500 ml DHK werden 113 g (0.5 mol) kristallines Zinn(II)-chlorid-dihydrat portionsweise und unter Rühren in 102 g (1 mol) Essigsäureanhydrid eingetragen, wobei der dickflüssige Brei allmählich in schwaches Sieden gerät. Nach 2-stündigem Rühren saugt man das wasserfreie Salz ab, wäscht es mit absol. Ether neutral und trocknet im evakuierten Exsikkator über Phosphor(V)-oxid.

Man erhält 94 g (98.9 % d.Th.) wasserfreies Zinn(II)-chlorid.

c) Tetrabromozinn(II)-säure:

In eine Suspension von 8.4 g (0.03 mol) feingepulvertem, wasserfreiem Zinn(II)-bromid in 100 ml absol. Ether leitet man einen kräftigen Strom von trockenem Bromwasserstoffgas ¹¹⁸⁾ ein. Nach etwa 10-minütigem Einleiten löst sich das Zinnsalz unter Bildung zweier Schichten; die untere, viskose Schicht besteht aus Tetrabromozinn(II)-säure. Nun gießt man unter Rühren eine etwa 40°C warme Suspension von

4.3 g (0.02 mol) 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-ethylester 38,61) in 30 ml absol. Tetrahydrofuran zu. Unter Erwärmung des Ansatzes bildet sich das Imidbromid, das zum Teil gelb kristallin ausfällt; der Niederschlag läßt sich jedoch nach wenigen Minuten wieder unter Bildung zweier Schichten in Lösung rühren. Unter kräftigem Rühren wird in die Lösung weiterer Bromwasserstoff eingeleitet, wobei sich die untere Schicht allmählich trübt und an Volumen zunimmt. Die Bromwasserstoffzufuhr wird unterbrochen, wenn der Ansatz kein Gas mehr absorbiert.

Nach 2-tägigem Stehen des Ansatzes bei Raumtemperatur sättigt man noch einmal mit Bromwasserstoff und läßt noch einen Tag stehen. Dann wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit absol. Ether frei von Bromwasserstoff gewaschen.

Das gelbe, kristalline Aldimin-hexabromostannat(IV), 5.6 g, wird unter Kohlendioxidatmosphäre in 100 ml luftfreiem Wasser in einem 90°C heißem Wasserbad innerhalb 30 Minuten hydrolysiert.

Der Niederschlag wird nach dem Erkalten der Suspension abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das getrocknete, gelbliche Pulver wiegt 2.6 g und schmilzt bei 174-178°C trüb.

Dieses Rohprodukt wird über Kieselgel 40 durch Elution mit Chloroform chromatographiert. Ein geringes Volumen an Vorlauf wird verworfen. Das Lösungsmittel des Hauptlaufes wird im Vakuum abgedampft. Es bleiben 1.9 g (43.8 % d.Th.) einer farblosen, pulvrigen Substanz, die bei 177-178°C schmilzt.

Nach dem Umlösen aus wenig Acetonitril erhält man 1.6 g (36.9 % d.Th.) feine, farblose Kristallnadeln, die bei 179-180°C schmelzen.

Der Mischschmelzpunkt zeigt die Identität dieses Produktes mit den nach a) und b) gewonnenen.

Das DC und das IR-Spektrum zeigen noch Spuren ($< 5\%$) an Ausgangsprodukt.

Die Reinigung des Aldehyds über eine Bisulfit-Additionsverbindung bringt keine befriedigenden Ergebnisse.

Herstellung von trockenem Bromwasserstoff 118)

In einem 1 l DHK, der mit einem Thermometer, einem Dimroth-Kühler und einem Tropftrichter mit Druckausgleich versehen ist, werden 104 g (4 mol) Tetralin mit einer Pilzheizhaube so zum Sieden erhitzt, daß die Tetralindämpfe die seitlichen Halsansätze des DHK gerade noch erreichen. In diese Siedeatmosphäre des Tetralins tropft man nun 160 g (2 mol) über Phosphor(V)-oxid getrocknetes Brom. Man beobachtet, daß das Brom bereits im Dampfraum sofort unter Bildung von Bromwasserstoff reagiert. Der gleichmäßige Strom trockenen Bromwasserstoffgases, der durch Abstellen der Bromzufuhr kontinuierlich geregelt werden kann, wird nach der Passage zweier Gaswaschflaschen, die eine ist mit Glaswolle und Phosphor(V)-oxid gefüllt, in den Reduktionsansatz geleitet.

- 2) Bildungsweise aus 2-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-1,3-dioxolan

4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd 95)

In eine im Eis-Kochsalzbad auf -10°C abgekühlte Nitrier Mischung von 20 g rauch. Salpetersäure in 180 g konz. Schwefelsäure tropft man bei -5° bis 0°C 36 g (0.3 mol) 4-Methylbenzaldehyd. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung noch eine Stunde bei -5°C gerührt und anschließend auf etwa 1 kg zerstoßenes Eis gegossen. Nach der Eisschmelze saugt man

vom Niederschlag ab und wäscht den Rückstand fünfmal mit je 200 ml Eiswasser nach. Der schmierige Filterkuchen wird in 400 ml Ether gelöst. Die Lösung wird viermal mit je 100 ml Eiswasser ausgeschüttelt und dann über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Verjagen des Ethers im Vakuum bei einer möglichst niedrigen Wasserbadtemperatur bleibt ein bräunliches Öl, das beim Rühren im Eisbad kristallin erstarrt.

Die im evakuierten Exsikkator über Calciumchlorid getrockneten, ockerfarbenen Kristalle wiegen 39 g (78.8 % d.Th.) und schmelzen bei 42-44°C.

Aus Ligroin resultieren 27 g (54.5 % d.Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 44-46°C (Lit. ⁹⁵) 43-44°C).

Destilliert man das Rohprodukt vom Schmelzpunkt 42-44°C im Vakuum, so erhält man 34 g (68.7 % d.Th.) einer gelblich, kristallinen Substanz, die bei 43-45°C (Kp_{36} : 181-185°C) schmilzt.

IR (KBr): 1695 cm^{-1} (CO), 1520 cm^{-1} und 1330 cm^{-1} (NO_2)

$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3$ (165.15)

2-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-1,3-dioxolan

24.8 g (0.15 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd werden in 30 ml Xylol suspendiert. Nach der Zugabe von 11.1 g (0.18 mol) Ethylenglykol und 0.2 g p-Toluolsulfonsäure wird die beim Erwärmen sich rasch bildende Lösung am Wasserabscheider unter Rückfluß solange zum Sieden erhitzt, bis sich kein Reaktionswasser mehr bildet ^{119b}). Dies erfordert eine Siedezeit von etwa 5 Stunden. Die abgekühlte Lösung wird im Scheidetrichter zuerst mit 1N Natronlauge und dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat versetzt man die Lösung mit einer Spatelspitze Aktivkohle, kocht kurz auf und filtriert. Die Lösung wird am

Rotationsverdampfer bei einer möglichst niedrigen Wasserbadtemperatur auf ein Viertel ihres ursprünglichen Volumens eingedampft und anschließend 2-3 Stunden im Eisbad gerührt.

Der gebildete Kristallkuchen wird abgesaugt und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Man erhält 23.9 g (76.1 % d.Th.) grobe, gelbe Kristalle vom Schmp. 39-41°C.

IR (KBr): 1520 cm^{-1} und 1330 cm^{-1} (NO_2), 1070 cm^{-1} (C-O).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209.20)

Versuche verschiedener Umsetzungen zu 6-Formyl-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylester:

a) 3.3 g (0.02 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd werden in einer Mischung von 10 ml absol. Ethanol und 8.8 g (0.06 mol) Oxalsäure-diethylester unter Erwärmen gelöst und anschließend unter Rühren im Eisbad abgekühlt. Zu der entstandenen Suspension gibt man eine eisgekühlte Lösung von 0.92 g (0.04 mol) [0.51 g (0.022 mol)] Natrium in 33 ml absol. Ethanol. Es entsteht sofort eine dunkelrote Lösung, die unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 20 [5] Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird.

Anschließend verdünnt man die dunkelrote Suspension unter Rühren mit 50 ml Wasser und säuert mit 2N Salzsäure an. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet.

Man erhält ein ockerfarbenes Pulver, das im Intervall von 150-165°C schmilzt. Das DC zeigt 5 Flecken; keiner dieser Flecken läßt sich mit einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Ethanol orange anfärben.

DC und IR-Spektrum dieses Produktes deuten darauf hin, daß der Aldehyd im Sinne einer Disproportionierungsreaktion zum

entsprechenden Alkohol und zur entsprechenden Carbonsäure im alkalischen Milieu umgesetzt wird.

b) 4.2 g (0.02 mol) 2-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-1,3-dioxolan werden in einer Mischung von 8.8 g (0.06 mol) Oxalsäure-diethylester und 10 ml absol. Ethanol unter Erwärmen gelöst und anschließend im Eisbad unter Rühren abgekühlt. Zu der entstandenen Suspension gibt man eine eisgekühlte Lösung von 0.92 g (0.04 mol) Natrium in 33 ml absol. Ethanol. Es entsteht eine dunkelrote, klare Lösung, die unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt wird.

Anschließend verdünnt man die dunkelrote Suspension mit 50 ml Wasser und säuert mit 2N Salzsäure an. Der ölige Niederschlag wird mit Ether extrahiert, die etherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleiben 4.8 g öliges Produkt, das auch bei längerem Aufbewahren im Kühlschrank nicht kristallisiert.

Das DC zeigt neben Spuren an beiden Ausgangsprodukten einen dritten Fleck, der mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung in der Wärme ein oranges Hydrazon bildet und mit 2N Natronlauge rot anfärbbar ist.

Der Brenztraubensäureester läßt sich trotz variierten Aufarbeitungsverfahrens nicht in fester Form isolieren.

Unterwirft man das ölige Produkt den Ringschlußbedingungen, die zum Indol 25 führen, so zeigt das DC der in Spuren isolierten Substanz einen Fleck mit $hR_F \sim 40$, der mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orange und mit Ehrlichs Reagenz blau anfärbbar ist. Der im UV-Licht hellblau fluoreszierende Fleck ist identisch mit Verbindung 34a.

c) Ein anderer Versuch, 4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylester ^{38,61)} nach Stephen ⁹⁰⁾ mit Tetrachlorozinn(II)-säure zu 6-Formyl-2-nitrophenylbrenztrauben-

säure-ethylester zu reduzieren, bringt kein brauchbares Ergebnis.

6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarbonsäure-ethylester (35a)

a) Aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a):

24.3 g (0.15 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) und 16.3 g (0.075 mol) 6-Formyl-2-indolylcarbonsäure-ethylester (34a) werden in einer Reibschale fein miteinander verrieben. Man gibt das Gemisch in einen 200 ml Erlenmeyerkolben und befeuchtet die Oberfläche des Gemisches tropfenweise und gleichmäßig verteilt mit 11 ml Piperidin. Nun verschließt man den Kolben mit einem Gummistopfen, dessen Bohrung ein 15 cm langes Glasrohr ($\varnothing$ 5 mm) trägt. Der Ansatz wird im Trockenschrank 18 Stunden lang auf 100°C erhitzt, wobei sich die entstandene braunrote Schmelze nach einigen Stunden zu einem dickflüssigen Brei verfestigt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit fügt man der noch handwarmen, erstarrten, orangen Masse etwa 50 ml Aceton zu und rührt den entstandenen Brei eine halbe Stunde lang. Dann nutschts man den Niederschlag ab, digeriert in 40 ml Aceton und rührt die Suspension erneut 30-40 Minuten lang. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit 10 ml Aceton nachgewaschen und getrocknet.

Man erhält 15.2 g (56.1 % d.Th.) oranges Kristallpulver, das bei 261-264°C schmilzt.

Aus γ -Butyrolacton resultieren winzige, orange Kristallnadeln, die bei 263-264°C schmelzen; aus Dimethylsulfoxid fallen gelborange Kristallnadelchen vom Schmp. 265-266°C.

Das DC mit Toluol/Aceton, 85+15, zeigt einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 60$, der sich mit Ehrlichs Reagenz schwach blau färbt.

IR (KBr): 3315 cm^{-1} (NH), 2225 cm^{-1} (CN), 1675 cm^{-1} (CO),
1525 cm^{-1} und 1345 cm^{-1} (NO_2), 1600 cm^{-1} und
955 cm^{-1} (trans) (C=C).

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (361.36)

2.956 mg Substanz in 1 ml Temur Gef. Molmasse 360.5

Ber. N 11.63 %

Gef. N 11.56 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 361.

Die obige Umsetzung kann rascher auch bei höherer Temperatur erfolgen: Der Ansatz wird im Rundkolben unter Rückfluß 20–25 Minuten am schwachen Sieden gehalten. Nach 10–15 Minuten bilden sich gelbe Flocken und die braunrote Schmelze verfestigt sich beim weiteren Erhitzen allmählich zu einem gelben, dickflüssigen Brei. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

Man erhält 14.6 g (53.9 % d.Th.) gelboranges Pulver, das bei 262–265°C schmilzt.

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾:

1.5 g (5 mmol) Phosphonat ⁶⁷⁾ und 1.1 g (5 mmol) 6-Formyl-2-indolylcarbonsäure-ethylester (34a) löst man unter gelindem Erwärmen in dem in der Tabelle 5 angegebenen Lösungsmittel. Die Lösung wird filtriert, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Stickstoff begast. Nun versetzt man die Lösung unter Rühren mit 3 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung (5.5 mmol Natriummethylat). Der schwach violette, alkalische Ansatz wird unter Stickstoff 3 Stunden lang gerührt.

Der gebildete, orange Niederschlag wird abgenutscht, zweimal mit je 3 ml Methanol* gewaschen und dann eine halbe

* Bei Verwendung von absol. Ethanol als Lösungsmittel werden beide Fällungen in Ethanol digeriert.

Stunde in 5 ml Methanol* gerührt. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man ein oranges, manchmal kristallines Pulver (F I), das auf der Dünnschicht mit Toluol/Aceton, 85+15, chromatographiert wird.

Das mit der methanolischen Waschflüssigkeit vereinigte Filtrat liefert nach einigen Stunden eine Nachfällung (F II), die abgesaugt und dann analog der Erstfällung mit Methanol* behandelt wird.

Im DC treten die gelben Flecken intensiv (i) oder sehr schwach (s) auf. Der Fleck mit $hR_F \sim 60$ ist nach DC identisch mit der nach a) gewonnenen Substanz; der Fleck mit $hR_F \sim 20$ stellt den durch Hydrolyse der Cyanogruppe von 35a entstandenen 6-(4-Carbamoyl-2-nitrostyryl)-2-indolyl-carbonsäure-ethylester dar: Das Massenspektrum des bei Verwendung von absol. Methanol als Lösungsmittel isolierten Produktes zeigt zwei Molekülpeaks, einen schwachen m/e von 361 und einen starken m/e von 379. Das IR-Spektrum dieses Produktes enthält eine nur noch schwache Nitrilbande (2225 cm^{-1}).

Bei Verwendung von absol. Dimethylformamid tritt in F I, bei absol. Ethanol in F I und F II, der gelbe Fleck mit $hR_F \sim 20$ nur sehr schwach auf. Diese Fraktionen sind nach Mischschmelzpunkt und IR identisch mit 35a. Sie schmelzen nach dem Umlösen aus γ -Butyrolacton (γ -But.) oder aus Dimethylsulfoxid (DMSO) bei $262\text{--}264^\circ\text{C}$.

Die Schmelzpunkte der F II aus DMF und der F I und F II aus Methanol/DMF zeigen folgendes Schmelzverhalten: Bei raschem Erhitzen in einem auf 200°C vorgeheizten Schmelzblock schmelzen die Produkte unter Gasblasenentwicklung bei $216\text{--}219^\circ\text{C}$ klar, beim langsamen Erhitzen bei $216\text{--}220^\circ\text{C}$ trüb. Erhitzt man langsam weiter, so kristallisieren die Schmelzen im Intervall von $230\text{--}240^\circ\text{C}$ zu langen Nadeln und schmelzen und

* Bei Verwendung von absol. Ethanol als Lösungsmittel werden beide Fällungen in Ethanol digeriert.

dann wieder bei 284-288°C. Das aus γ -Butyrolacton umgelöste Gemisch schmilzt bei 284-288°C.

Tabelle 5

Lösungs- mittel	Ausbeute	Schmp.	DC(hR _F)	Schmp. aus γ -But.	Schmp. aus DMSO
5 ml absol. DMF	F I : 1.2 g (67 % d.Th.)	260- 262°C	60 (i) 20 (s)	262- 264°C	262- 264°C
	F II: 0.3 g	216- 219°C	60 (s) 20 (i)	218- 219°C	283- 287°C
60 ml absol. Ethanol	F I : 0.9 g (50 % d.Th.)	258- 260°C	60 (i) 20 (s)	262- 263°C	262- 264°C
	F II: 0.5 g (28 % d.Th.)	258- 260°C	60 (i) 20 (s)	262- 264°C	262- 264°C
40 ml absol. Methanol/ 4 ml absol. DMF	F I : 0.9 g	216 219°C	60 (s) 20 (i)	283- 287°C	223- 225°C
	F II: 0.3 g	216 219°C	60 (s) 20 (i)	282- 286°C	223- 225°C

Die Differential-Thermo-Analyse (DTA)* des nach a) erhaltenen 35a zeigt einen sehr schwachen Schmelzpeak bei 218,5°C und einen starken Peak bei 261.4°C. Die nach b) gewonnenen, im Block bei 216-219°C schmelzenden Produkte zeigen zwei gleich starke Peaks bei 214.8°C und bei 286.4°C.

Die UV-Spektren von 35a und dem aus Methanol/DMF erhaltenen Produkt sind auf Seite 53 abgebildet.

*Für die Durchführung der DTA an dem METTLER-Gerät TA 2000 bedanke ich mich bei Herrn P. K o h l , Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, Prof. Dr. E. N ü r n b e r g .

6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonsäure-ethyl-
ester (36a)

21.7 g (0.06 mol) 6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarbonsäure-ethylester (35a) werden in 100 ml Triethylphosphit suspendiert und unter Stickstoff 18 Stunden lang am Rückfluß zum schwachen Sieden erhitzt. Nach ca. 2-stündigem Sieden entsteht eine klare, bräunliche Lösung, aus der meistens nach weiteren 1-2 Stunden, spätestens jedoch beim Abkühlen ein gelbes, feinkristallines Produkt fällt. Nach Ablauf der Siedezeit läßt man den Ansatz auf Raumtemperatur erkalten und kühlt anschließend noch 2-3 Stunden im Eisbad, um die Erstfällung zu vervollständigen. Nun saugt man vom Niederschlag ab und wäscht diesen dreimal mit je 10 ml Ethanol nach.

Das getrocknete, hellgelbe Kristallpulver wiegt 4.2 g (21.3 % d.Th.) und schmilzt bei 296-299°C.

Das Filtrat unterwirft man einer Vakuumdestillation. Das überschüssige Triethylphosphit und ein Teil des gebildeten Triethylphosphats werden bei möglichst niedrigen Temperaturen überdestilliert. Nach dem Abkühlen verrührt man den braunen, zähflüssigen Destillationsrückstand mit 30 ml Ethanol. Der gebildete, gelbe Niederschlag wird nach einstündigem Rühren im Eisbad abgesaugt, dreimal mit je 10 ml Ethanol digerierend gewaschen und getrocknet.

Man erhält 7.4 g (37.5 % d.Th.) gelbes Pulver, das bei 295-296°C schmilzt.

Die Gesamtausbeute beträgt 11.6 g (58.8 % d.Th.).

Löst man eine Probe der Erstfällung aus γ -Butyrolacton um, so erhält man feine, gelbe Kristallnadeln mit dem Schmp. 298-301°C.

Das DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton, 8+2, zeigt beim Betrachten im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 48$, der nach dem Besprühen mit Ehrlichs Reagenz blau erscheint.

IR (KBr): 3410 cm^{-1} und 3310 cm^{-1} (NH), 2200 cm^{-1} (CN),
 1680 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (329.36)

2.772 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse 334.0

Ber. N 12.76 %

Gef. N 12.80 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 329.

Bildungsweise von 2-(2-Hydroxymethyl-6-indolyl)-6-indolylcarbonitril

1.65 g (5 mmol) 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonsäure-ethylester (36a) werden in 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Nach der Zugabe von 5 ml wasserfreiem Ether wird die Lösung auf 10°C abgekühlt und portionsweise mit 0.38 g (10 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Bei der Zugabe wird die Temperatur des Ansatzes unter 15°C gehalten. Nun wird die Suspension 2 Stunden bei $15\text{--}20^\circ\text{C}$ gerührt. Da die anschließende dünnschichtchromatographische Prüfung noch viel Ester 36a zeigt, wird erneut auf 10°C abgekühlt und nochmals mit 0.38 g (10 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Da trotz weiterer, dreimaliger Zugabe von je 0.38 g Lithiumaluminiumhydrid im Abstand von 2 Stunden der Ansatz noch Ester 36a enthält, wird die Reaktion abgebrochen.

Das überschüssige Hydrid wird durch vorsichtige Zugabe von Eiswasser hydrolysiert. Das Tetrahydrofuran zieht man im Vakuum ab und sammelt den gebildeten Niederschlag auf der Nutsche. Der Filterkuchen wird mit Aceton ausgelaugt, der Extrakt mit 9 Teilen Toluol vermischt und über Kieselgel 40 säulenchromatographiert. Die Auftrennung des Ester/Alkohol-

Gemisches ist nicht befriedigend durchführbar.

Die DC der mit Alkohol angereicherten Fraktionen zeigen noch wechselnde Beimengungen an Ester 36a. In Toluol/Aceton, 8+2, ergeben sich die hR_F -Werte: ~ 48 für den Ester und ~ 16 für den Alkohol.

Im IR-Spektrum einer eingedampften Fraktion erscheinen die Banden:: 3300 cm^{-1} (OH) und 1680 cm^{-1} (CO).

$C_{18}H_{13}N_3O$ (287.32)

6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarboxamid (37a)

8.23 g (0.025 mol) 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbon-säure-ethylester (36a) werden in einem 1 l Rundkolben in 80 ml siedendem, absol. Dimethylformamid gelöst. Der siedenden Lösung fügt man portionsweise 200 ml absol. Methanol zu. In die erkaltende Lösung leitet man mit Hilfe einer Glasfritte unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit etwa 2 Stunden lang trocknes Ammoniakgas ein, wobei die Sättigung während der letzten halben Stunde im Eisbad erfolgt. Der ammoniakgesättigte Ansatz wird in eine eisgekühlte 1 l Gußstahlbombe gefüllt und 48 Stunden lang im Trockenschrank auf 100°C erwärmt. Anschließend wird die Bombe auf Raumtemperatur und dann im Eis-Kochsalzbad abgekühlt. In die grüne Lösung wird nochmals 2 Stunden lang Ammoniakgas eingeleitet, dann wird die Bombe weitere 80-90 Stunden auf 100°C erhitzt. Anschließend zieht man die Lösungsmittelmischung am Rotavapor ab. Der Rückstand wird mit 20 ml Methanol in eine Nutsche gespült, abgesaugt und dann nochmals in 30 ml Methanol eine Stunde lang gerührt.

Nach dem Absaugen und Trocknen bleiben 7.1 g (94.5 % d.Th.) gelbgrünes Pulver, das bei $305\text{--}310^{\circ}\text{C}$ schmilzt.

Das Rohprodukt wird aus Eisessig unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst.

Man erhält 4.7 g (62.6 % d.Th.) winzige, hellgelbe Kristalle vom Schmp. 313–317°C.

Das DC mit der Fließmittelmischung Isopropanol/Tetrahydrofuran/Toluol/25proz. Ammoniaklösung, 3+3+2+1, zeigt im UV-Licht einen intensiv hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 80$, der sich beim Besprühen mit Ehrlichs Reagenz dunkelblau färbt; in Toluol/Aceton, 8+2, bleibt 37a am Start zurück.

IR (KBr): 3440 cm^{-1} und 3340 cm^{-1} (Amid-NH),
3280 cm^{-1} (Indol-NH), 2210 cm^{-1} (CN),
1650 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (300.32)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 300.

6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonitril (37b)

300 mg (1 mmol) 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarboxamid (37a) werden in 100 ml frisch destilliertem Nitrobenzol unter Erwärmen gelöst. Die filtrierte, gelbe Lösung wird mit 5 ml Phosphortrichloridoxid versetzt, wobei sich die Lösung dunkelbraun färbt, und 15 Minuten lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Den auf Raumtemperatur abgekühlten Ansatz tropft man in eine kräftig gerührte Mischung von 200 g fein zerstoßenem Eis und 30 ml 25proz. Ammoniaklösung. Anschließend wird das hydrolysierte Gemisch noch eine halbe Stunde gerührt und dann in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird nach der längerdauernden Bildung der beiden Phasen von der wäßrigen abgetrennt, mit Nitrobenzol auf ein Volumen von 150 ml ergänzt, kurz zum Sieden erhitzt und über Calciumchlorid getrocknet. Das Nitrobenzol wird im Vakuum abdestilliert. Der braune Rückstand wird eine halbe Stunde lang in 10 ml eiskaltem Methanol gerührt und dann abgenutscht.

Nach dem Trocknen erhält man 60 mg (21.3 % d.Th.) grün-braunes Produkt, das bei 311–316⁰C schmilzt.

Dieses Rohprodukt wird auf eine mit Kieselgel etwa 5 cm hoch beschickte Säule (Ø 1.5 cm) gegeben und mit einer Mischung aus Toluol und Aceton, 9+1, eluiert. Die Fraktionen, die laut DC keine Verunreinigungen enthalten, werden am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft.

Es bleiben 20 mg (7.1 % d.Th.) ockerfarbene Substanz vom Schmp. 315–318⁰C.

Das DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton, 8+2, zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 45$, der sich nach dem Besprühen mit Ehrlichs Reagenz violett färbt. Betrachtet man das in Isopropanol/Tetrahydrofuran/Toluol/25proz. Ammoniaklösung, 3+3+2+1, entwickelte DC im UV-Licht, so erscheint der blau fluoreszierende Fleck bei $hR_F \sim 90$.

IR (KBr): 3350 cm^{-1} und 3310 cm^{-1} (NH),
2225 cm^{-1} und 2210 cm^{-1} (CN).

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4$ (282.31)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 282.

Bei Verwendung von wasserfreiem Tetrahydrofuran als Lösungsmittel gelang die Isolierung des nach DC entstandenen 37b, trotz variierten Aufarbeitungsverfahrens, noch nicht.

6-Formyl-2-indolylcarbonsäure-methylester (34b)

20 g (0.1 mol) 6-Cyano-2-indolylcarbonsäure-methylester (25) und 30 g (0.285 mol) Natriumhypophosphit-monohydrat werden in einem Gemisch aus 300 ml Pyridin, 150 ml Eisessig und 150 ml Wasser unter gelindem Erwärmen gelöst. Die Lösung wird mit 15 g Raney-Nickel versetzt und 2 1/4 Stunden lang in einem 45°C warmen Wasserbad gerührt. Nach der Zugabe von weiteren 1.5 g Raney-Nickel wird noch 15 Minuten gerührt und dann warm vom Katalysator abgesaugt. Dieser wird mit 15 ml des obigen Lösungsmittelgemisches nachgewaschen. Das Filtrat gießt man unter Rühren in 1.5 l Wasser. Nach einstündigem Rühren des Ansatzes im Eisbad saugt man die grünliche, feinkristalline Fällung ab.

Das bei 100°C getrocknete, filzig kristalline Produkt wiegt 16.1 g (79.3 % d.Th.) und schmilzt bei 187–188°C.

Nach dem Umlösen aus etwa 140 ml Acetonitril resultieren 14.8 g (72.9 % d.Th.) feine, farblose Kristallnadeln vom Schmp. 190–191°C.

Das DC zeigt im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 35$, der nach dem Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orange erscheint.

IR (KBr): 3320 cm^{-1} (NH), 1690 cm^{-1} (COOCH_3), 1675 cm^{-1} (CHO).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ (203.20)

Ber. N 6.90 %

Gef. N 7.23 %

6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarbonsäure-
methylester (35b)

16.2 g (0.1 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) und 10.2 g (0.05 mol) 6-Formyl-2-indolylcarbonsäure-methylester (34b) werden in einer Reibschale fein miteinander verrieben. Man gibt das Gemisch in einen 100 ml Erlenmeyerkolben und befeuchtet die Oberfläche des Gemisches tropfenweise und gleichmäßig verteilt mit 2.5 ml Piperidin. Nun verschließt man den Kolben mit einem Gummistopfen, dessen Bohrung ein 15 cm langes Glasrohr ($\varnothing$ 5 mm) trägt. Der Ansatz wird im Trockenschrank 12 Stunden lang auf 100°C erhitzt, wobei sich die entstandene, braunrote Schmelze nach einigen Stunden zu einem orange-braunen Brei verfestigt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit fügt man der noch handwarmen, erstarrten Masse 50 ml Aceton zu und rührt die Suspension eine halbe Stunde lang. Dann saugt man ab und digeriert erneut eine halbe Stunde lang in 25 ml Aceton. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 5 ml Aceton nachgewaschen und getrocknet.

Es bleiben 10.1 g (58.2 % d.Th.) oranges Pulver, das bei 287-288°C schmilzt.

Aus γ -Butyrolacton erhält man feine, orange Kristallnadeln mit dem Schmp. 290-292°C.

Das DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton, 85+15, zeigt einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 55$.

IR (KBr): 3320 cm^{-1} (NH), 2225 cm^{-1} (CN), 1685 cm^{-1} (CO), 1520 cm^{-1} und 1340 cm^{-1} (NO_2), 1600 cm^{-1} und 955 cm^{-1} (trans) (C=C).

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (347.33)

Ber. N 12.10 %

Gef. N 11.97 %

6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonsäure-methylester (36b)

17.4 g (0.05 mol) 6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarbonsäure-methylester (35b) werden in 85 ml Triethylphosphit suspendiert und unter Stickstoff 15 Stunden lang am Rückfluß zum schwachen Sieden erhitzt. Es entsteht nach etwa 5 Stunden eine klare, bräunliche Lösung. Meist bildet sich nach 6 bis 8-stündiger Siedezeit, spätestens jedoch beim Abkühlen der Lösung eine gelbe, feinkristalline Fällung. Anschließend läßt man den Ansatz erkalten und kühlt dann noch 2-3 Stunden im Eisbad, um die Erstfällung zu vervollständigen. Nun saugt man vom Niederschlag ab, wäscht diesen dreimal mit je 5 ml Ethanol und trocknet bei 100°C im Trockenschrank.

Man erhält 3.7-5.1 g (23.5-32.4 % d.Th.) hellgelbe, feinkristalline Substanz, die bei 305-306°C schmilzt.

Das Filtrat unterwirft man einer Vakuumdestillation. Das überschüssige Triethylphosphit und ein Teil des gebildeten Triethylphosphats werden überdestilliert. Nach dem Abkühlen verrührt man den braunen, zähflüssigen Destillationsrückstand mit 15 ml Methanol. Der gebildete, gelbe Niederschlag wird nach einstündigem Rühren im Eisbad abgesaugt, zweimal mit je 7 ml Methanol gewaschen und bei 100°C im Trockenschrank getrocknet.

Es bleiben 3-3.5 g (19-22.2 % d.Th.) gelbes Pulver, das bei 300-301°C schmilzt.

Die Gesamtausbeute beträgt 7.2-8.1 g (45.7-51.4 % d.Th.).

Löst man eine Probe der Erstfällung aus γ -Butyrolacton um, so erhält man winzige, gelbe Kristallnadeln mit dem Schmp. 308-309°C.

Das DC mit Toluol/Aceton, 8+2, zeigt im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 42$, der nach dem Besprühen mit Ehrlichs Reagenz blau erscheint.

IR (KBr): 3410 cm^{-1} und 3340 cm^{-1} (NH), 2200 cm^{-1} (CN),
 1675 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (315.33)

Ber. N 13.32 %

Gef. N 13.16 %

Bildungsweise von 2-(2-Hydroxymethyl-6-indolyl)-
6-indolylcarbonitril

1.65 g (5 mmol) 6-(6-Cyano-2-indolyl)-2-indolylcarbonsäuremethylester (36b) werden in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Der im Eisbad auf 0°C abgekühlten Lösung fügt man portionsweise 4.85 g (16.5 mmol) Calciumiodid-tetrahydrat und 1.06 g (28 mmol) Natriumborhydrid so zu, daß keine wesentliche Erwärmung eintritt. Die Lösung wird bei $10\text{--}14^\circ\text{C}$ im Wasserbad 2 Stunden lang gerührt.

Da die anschließende dünnschichtchromatographische Überprüfung noch nicht reduzierten Ester zeigt, werden nochmals die obigen Mengen an Reduktionsmittel zugegeben und der Ansatz weiter gerührt. Auch nach weiterer, dreimaliger Zugabe von Calciumiodid/Natriumborhydrid in zweistündigem Abstand enthält der Ansatz noch Ester 36b.

Die Reaktion wird durch vorsichtige Hydrolyse des überschüssigen Hydrids mit Wasser und Eisessig abgebrochen. Das Tetrahydrofuran wird im Vakuum abgezogen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Das DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton, 8+2, zeigt neben dem Alkohol mit $\text{hR}_F \sim 16$ den Ester 36b mit $\text{hR}_F \sim 42$. Die etwa gleich starken, im UV-Licht blau fluoreszierenden Flecken färben sich mit Ehrlichs Reagenz blau.

Im IR-Spektrum tritt bei 1680 cm^{-1} die CO-Bande und bei 3300 cm^{-1} die OH-Bande auf.

6-(4-Cyano-2-nitrostyryl)-2-indolylcarboxamid (38)

a) Aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a):

8.1 g (0.05 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) und 4.7 g (0.025 mol) 6-Formyl-2-indolylcarboxamid (32) werden in einer Reibschale fein miteinander verrieben. Man gibt das Gemisch in einen 100 ml Erlenmeyerkolben und befeuchtet die Oberfläche des Gemisches tropfenweise und gleichmäßig verteilt mit 1.5 ml Piperidin. Nun verschließt man den Kolben mit einem Gummistopfen, dessen Bohrung ein 15 cm langes Glasrohr ($\varnothing$ 5 mm) trägt. Der Ansatz wird im Trockenschrank 13 Stunden lang auf 100°C erhitzt, wobei sich die entstandene, braune Schmelze nach einigen Stunden zu einem dickflüssigen Brei verfestigt.

Anschließend fügt man der noch handwarmen, kristallin erstarrten, orange-braunen Masse ein Gemisch von 10 ml Eisessig und 40 ml Methanol zu, zerkleinert den Bodensatz grob und rührt dann 30-40 Minuten lang zu einem feinkörnigen Brei an. Man saugt das Lösungsmittel ab und rührt den Rückstand in einer Mischung von 8 ml Aceton und 22 ml Methanol eine halbe Stunde lang. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit 3 ml Methanol nachgewaschen und bei 100°C getrocknet.

Man erhält 3 g (36.1 % d.Th.) einer körnig-kristallinen, orange-roten Substanz vom Schmp. 304-308°C.

Das DC mit dem Fließmittel Tetrahydrofuran, Isopropanol, 25proz. Ammoniaklösung und Toluol, 3+3+1+2, zeigt einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 70$.

IR (KBr): 3450 cm^{-1} und 3210 cm^{-1} (Amid-NH), 3370 (Indol-NH), 2230 cm^{-1} (CN), 1670 cm^{-1} und 1655 cm^{-1} (Amid-CO), 1520 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ (332.32)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 332.

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾:

3 g (0.01 mol) Phosphonat ⁶⁷⁾ und 1.9 g (0.01 mol) 6-Formyl-2-indolylcarboxamid (32) löst man unter gelindem Erwärmen in 2 ml absol. Dimethylformamid. Die Lösung wird filtriert, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Stickstoff begast. Nun versetzt man die Lösung unter Rühren und weiterer Begasung mit 0.6 g (0.011 mol) Natriummethylat. Der schwach alkalische Ansatz wird unter Stickstoff 3 Stunden lang gerührt.

Der gebildete orange Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit je 3 ml Methanol gewaschen und dann in einer Mischung von 5 ml Methanol und 5 ml Aceton eine halbe Stunde lang gerührt.

Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 1.1 g (33.1 % d. Th.) oranges bis hellrotes, bei 296-302°C schmelzendes Pulver.

Die Substanz ist nach DC identisch mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

Der Versuch, das Carbonsäureamid 38 in Triethylphosphit ringzuschließen, scheiterte: Bei der Aufarbeitung des Ansatzes konnte das erwartete 2,6'-Biindol nicht isoliert werden.

Anwendung der Natriumhypophosphit/Raney-Nickel-Reduktionsmethode auf Dicyanoverbindungen:

2-(4-Formylphenyl)-6-indolylcarbaldehyd (39a)

2.43 g (0.01 mol) 2-(4-Cyanophenyl)-6-indolylcarbonitril ^{14, 67)} werden unter gelindem Erwärmen in einer Mischung aus 80 ml Eisessig und 80 ml Pyridin, 8 g (0.075 mol) Natriumhypophosphit-monohydrat in 40 ml Wasser gelöst. Zu der filtrierten, vereinigten Lösung gibt man 8 g Raney-Nickel

und rührt die Suspension 2 Stunden lang in einem 60°C warmen Wasserbad. Nach der Zugabe von je einer Spatelspitze Natriumhypophosphit-monohydrat und Raney-Nickel rührt man den Ansatz weitere 30 Minuten bei der angegebenen Temperatur.

Nach beendeter Reduktion wird noch warm vom Katalysator abgesaugt und dieser mit 20 ml der obigen Lösungsmittelmischung nachgewaschen. Das erkaltete, grüne Filtrat wird in 400 ml Wasser gegossen, wobei der Dialdehyd in gelben Flocken ausfällt. Nach einigen Stunden saugt man den Niederschlag dekantierend ab und wäscht mit Wasser neutral.

Das luftgetrocknete, gelbe Pulver wiegt 2 g (80.3 % d.Th.) und schmilzt bei 198–200°C.

Nach dem Umlösen aus Chlorbenzol erhält man feine, gelbe Kristallnadeln, die 1.7 g (68.3 % d.Th.) wiegen und bei 205–207°C schmelzen.

Reinigt man das Rohprodukt über eine mit Kieselgel 40 beschickte Säule, eluiert wird mit einer Mischung aus Toluol und Aceton, 85+15, und löst den nach dem Abdampfen des Elutionsmittels erhaltenen Rückstand in Chlorbenzol um, so erhält man 1.45 g (58.2 % d.Th.) gelbliche Kristallnadelchen vom Schmp. 208°C.

Das DC zeigt einen im UV-Licht blaugrün fluoreszierenden, mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orangefarbenen Fleck mit $hR_F \sim 40$.

IR (KBr): 3330 cm^{-1} (NH), 1690 cm^{-1} und 1670 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (249.27)

1.923 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 239.4

Ber. N 5.62 %

Gef. N 5.56 %

2-(4-Formylphenyl)-5-benzofuranylcarbaldehyd (39b)

2.44 g (0.01 mol) 2-(4-Cyanophenyl)-5-benzofuranylcarbonylnitril ^{35,14)} und 8 g (0.075 mol) Natriumhypophosphit-monohydrat werden unter gelindem Erwärmen in einer Mischung aus 100 ml Tetrahydrofuran, 100 ml Eisessig, 100 ml Pyridin und 50 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird filtriert und nach der Zugabe von 8 g Raney-Nickel 3 Stunden lang in einem auf 60°C temperierten Wasserbad gerührt, wobei man nach 2 1/2 Stunden Reaktionszeit noch je eine Spatelspitze Natriumhypophosphit-monohydrat und Raney-Nickel zusetzt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird noch warm vom Katalysator abgesaugt und dieser mit etwa 20 ml der obigen Lösungsmittelmischung nachgewaschen. Das grüne Filtrat rührt man nach dem Erkalten in 500 ml Wasser ein. Den gebildeten Niederschlag läßt man über Nacht absinken, dekantiert die überstehende Flüssigkeit, saugt ab und wäscht den Filterkuchen mit Wasser neutral.

Nach dem Trocknen an der Luft erhält man etwa 1.8 g farbloses Produkt, das bei 187–194°C leicht trüb schmilzt. Dieses Rohprodukt wird aus Dimethylformamid unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst.

Die luftgetrockneten, gelblichen Kristalle wiegen 1.25 g (50 % d.Th.) und schmelzen bei 193–196°C.

Löst man eine Spatelspitze dieser Kristalle in Chlorbenzol um, so erhält man farblose Kristallnadeln vom Schmp. 196–198°C.

Die Bestimmung der Schmelzpunkte ist in einem auf 180°C vorgeheizten Schmelzblock durchzuführen, da bei zu langem Erwärmen der Substanz im Block keine klare Schmelze auftritt.

Das DC zeigt im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 60$. Nach dem Besprühen der Platte mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung erscheint die Substanz orangebraun.

IR (KBr): 2910 cm^{-1} und 2840 cm^{-1} (CH), 1680 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (250.26)

2.104 mg Substanz in 1 ml Temur Gef. Molmasse 250.5

Ber. C 76.79 % H 4.03 %

Gef. C 76.11 % H 4.20 %

2-(4-Formylphenyl)-6-benzo[b]thienyl-carbaldehyd (39c)

2.6 g (0.01 mol) 2-(4-Cyanophenyl)-6-benzo[b]thienylcarbo-
nitril ¹³⁾ und 8 g (0.075 mol) Natriumhypophosphit-mono-
hydrat werden unter gelindem Erwärmen in einer Mischung aus
180 ml Tetrahydrofuran, 120 ml Pyridin, 120 ml Eisessig
und 60 ml Wasser gelöst. Die filtrierte Lösung wird mit
8 g Raney-Nickel versetzt und 2 1/2 Stunden lang in einem
Wasserbad bei einer Temperatur von 70°C gerührt. Nach der
Zugabe von je einer Spatelspitze Raney-Nickel und Natrium-
hypophosphit-monohydrat rührt man weitere 30 Minuten bei
 70°C .

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die warme Suspension
filtriert, der Filtrerrückstand mit 20 ml der obigen Lö-
sungsmittelmischung nachgewaschen und das erkaltete, grüne
Filtrat in 500 ml Wasser gegossen. Den Niederschlag läßt
man über Nacht absinken, dekantiert die überstehende Flüs-
sigkeit, saugt ab und wäscht den Rückstand mit Wasser
neutral.

Nach dem Trocknen an der Luft erhält man etwa 2 g gelbli-
ches Produkt, das bei $158\text{--}163^{\circ}\text{C}$ trüb schmilzt.

Das Rohprodukt wird über Kieselgel 40 chromatographiert;
eluiert wird mit einer Mischung aus Toluol und Aceton, 9+1.
Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende
Rückstand wird in Dimethylformamid umgelöst.

Es bleiben 1.35 g (50.8 % d.Th.) feinkristalline Substanz,

die bei 178–180°C schmilzt.

Eine in Chlorbenzol umgelöste Probe ergibt feine, gelbe Kristallnadeln mit dem Schmp. 180–182°C (Lit. ¹³⁾ 178°C), die bei weiterem Erhitzen wieder kristallin erstarren und bei 207–209°C erneut schmelzen.

Die Schmelzpunkte werden in einem auf 160°C vorgeheizten Schmelzblock bestimmt, da bei zu langem Erwärmen der Substanz im Block keine klare Schmelze auftritt.

Das DC zeigt einen im UV-Licht blau fluoreszierenden, mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orange anfärbbaren Fleck mit $hR_F \sim 70$.

IR (KBr): 1680 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ (266.82)

2.174 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 265.1

Ber. C 72.16 % H 3.78 %

Gef. C 71.90 % H 3.95 %

3.3.4. 2-[2-(4-Amidinophenyl)-6-indolyl]-6-indolyl-
carboxamidin-dihydrochlorid (46b) und
2-[4-(2-Imidazolin-2-yl)phenyl]-6-[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]indol-dihydrochlorid (46c)

4-Brombenzaldehyd (40) 97)

In einem 1 l Dreihalskolben, der mit einem Rührer und Kältethermometer versehen ist, werden 34.2 g (0.2 mol) geschmolzenes 4-Bromtoluol in einem Gemisch aus 320 ml Eisessig und 320 ml Acetanhydrid gelöst. Der im Eis-Kochsalzbad auf -5 bis -10°C abgekühlten Lösung tropft man rasch und unter Rühren 50 ml konzentrierte Schwefelsäure zu, wobei die Temperatur nicht über 10°C steigen darf. Nach Beendigung des Zutropfens und erneutem Abkühlen der Lösung auf -5 bis -10°C werden nun 56 g (0.56 mol) Chrom(VI)-oxid in Portionen zu 8 g in einer Reibschale fein verrieben und in dieser Form in Anteilen von etwa 1 g dem Ansatz unter Rühren zugegeben. Die Reaktion springt an, sobald sich das Reaktionsgemisch nach Grün verfärbt. Die optimale Reaktionstemperatur von 5-10°C kontrolliert die Zugabedauer des Chrom(VI)-oxids, die bei 1 - 1 1/2 Stunden liegen soll. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 10-15 Minuten bei einer Temperatur von 5°C weitergerührt.

Nun gießt man den Ansatz je zur Hälfte in zwei 2 l Bechergläser, die beide zur Hälfte mit zerstoßenem Eis gefüllt sind, und füllt das Gemisch unter Rühren mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 3 l auf. Der dabei entstehende, feinkristalline Niederschlag wird nach einer halben Stunde abgesaugt und mit Eiswasser bis zur Farblosigkeit des ablaufenden Filtrates gewaschen.

Der gut trocken gesaugte Filterkuchen wird nun zur Abtrennung von mit entstandener Benzoesäure in 500 ml 0.2N Natriumcarbonatlösung suspendiert und 20 Minuten gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Eiswasser neutral gewaschen und getrocknet.

Man erhält ca. 30 g farblose Kristalle, die bei 94–95°C schmelzen. Das 4-Brombenzaldiacetat wird in einem 500 ml Rundkolben in einer Mischung aus 80 ml Ethanol, 80 ml Wasser und 8 ml konzentrierter Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst und 30 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Hydrolyse wird die Lösung heiß filtriert. Der Alkohol wird am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40–45°C abgezogen. Der aus der eisgekühlten, wäßrigen Phase kristallisierende Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig Eiswasser neutral gewaschen.

Nach dem Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid bleiben 18–20 g (48.6–54.1 % d.Th.) gelbliche Kristalle mit einem Schmp. von 56–58°C (Lit. ⁹⁷) 55–57°C).

C_8H_5BrO (185.02)

4'-Brom-4-cyano-2-nitrostilben (41)

a) Aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a):

16.2 g (0.1 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) und 18.5 g (0.1 mol) 4-Brombenzaldehyd (40) werden in einer Reibschale fein verrieben. Man gibt das Gemisch in einen 100 ml Erlenmeyerkolben und befeuchtet die Oberfläche des Gemisches tropfenweise und gleichmäßig verteilt mit 2 ml Piperidin. Nun verschließt man den Kolben mit einem Gummistopfen, dessen Bohrung ein 15 cm langes Glasrohr (Ø 5 mm) trägt. Der Ansatz wird im Trockenschrank 18 Stunden lang auf 100°C erhitzt, wobei die entstandene, braunrote Schmelze nach etwa 6 Stunden zu einem dunkelroten Kristallbrei erstarrt. Anschließend fügt man der noch warmen Kristallmasse eine Mischung aus 8 ml Eisessig und 20 ml Methanol zu und teigt in einer Reibschale zu einer feinkörnigen Suspension an. Nach dem Absaugen teigt man den Filterkuchen erneut in 20 ml Methanol an, saugt ab und wäscht den Rückstand dreimal mit je 10 ml Methanol nach.

Nach dem Trocknen bei 100°C bleiben 26.2 g (79.6 % d.Th.) rotbraunes, feinkristallines Stilben, das bei 185-187°C schmilzt.

Nach dem Umlösen aus Chlorbenzol oder Benzol/Cyclohexan, 1+1, erhält man rötlich glänzende Kristallschuppen mit dem Schmp. 187-190°C.

Das DC zeigt einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 80$.

IR (KBr): 2230 cm^{-1} (CN), 1610 cm^{-1} und 970 cm^{-1} (trans) (C=C), 1520 cm^{-1} und 1340 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ (329.16)

Brom: 24.78 mg Substanz 0.749 ml 0.1N AgNO_3

Ber. Br 24.28 N 8.51 %

Gef. Br 24.15 N 8.57 %

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾:

1.49 g (0.005 mol) Phosphonat ⁶⁷⁾ und 0.93 g (0.005 mol) 4-Brombenzaldehyd (40) löst man unter gelindem Erwärmen in 12 ml absol. Methanol. Die Lösung wird filtriert, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Stickstoff begast. Nun versetzt man die Lösung unter Rühren und weiterer Stickstoffbegasung mit 3 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung. Der schwach alkalische Ansatz wird unter Stickstoff etwa eine Stunde lang gerührt. Der gebildete, gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Methanol alkalifrei gewaschen und getrocknet.

Man erhält 0.6 g (36.6 % d.Th.) gelbes, bei 186-188°C schmelzendes Stilben.

Das Produkt ist nach DC, IR-Spektrum und Mischschmelzpunkt identisch mit dem nach a) gewonnenen.

2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbonitril (42)²⁸⁾

8.2 g (0.025 mol) 4'-Brom-4-cyano-2-nitrostilben (41) werden in 40 ml Triethylphosphit suspendiert und unter Stickstoff 12 Stunden lang am Rückfluß zum schwachen Sieden erhitzt, wobei nach etwa einer Stunde eine klare, rotbraune Lösung entsteht. Nach Ablauf der Reaktionszeit werden das überschüssige Triethylphosphit und etwa 9/10 des gebildeten Triethylphosphats in einer Vakuumdestillation bei einer möglichst niedrigen Luftbadtemperatur abgezogen. Beim Abkühlen des Destillationsrückstandes bilden sich rote Kristalle, die beim Verrühren mit 20 ml eiskaltem Ethanol einen hellgelben Niederschlag ergeben. Nach etwa einstündigem Rühren im Eisbad saugt man die Fällung ab und wäscht dreimal mit je 5 ml eiskaltem Ethanol nach.

Nach dem Trocknen bei 100°C wiegt die hellgelbe, feinkristalline Substanz 4.3 g (57.9 % d.Th.) und schmilzt bei 230-232°C.

Nach dem Umlösen aus einer Benzol/Cyclohexan-Mischung, 1+1, oder aus Chlorbenzol erhält man feine Kristallnadeln vom Schmp. 235°C.

Das DC zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 55$, der sich nach dem Besprühen mit Ehrlichs Reagenz bläut.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NH), 2220 cm^{-1} (CN).

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_2$ (297.16)

1.85 mg Subst. in 1 ml Aceton Gef. Molmasse 298.4

Ber. N 9.43 %

Gef. N 9.41 %

2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbaldehyd (43)

4.46 g (0.015 mol) 2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbonitril (42) und 9 g (0.086 mol) Natriumhypophosphit-monohydrat werden in einer Mischung aus 105 ml Pyridin, 75 ml Eisessig und 30 ml Wasser unter gelindem Erwärmen gelöst. Nach der Zugabe von etwa 3 g Raney-Nickel rührt man den Ansatz kräftig mit einem breiten Rührblatt 2-3 Stunden lang (je nach Aktivität des eingesetzten Raney-Nickels) in einem auf konstant 50°C erwärmten Wasserbad, wobei man nach 1 1/2-stündiger Rührzeit weitere 0.5 g Raney-Nickel zufügt.

Nachdem das DC einer hydrolysierten Probe die quantitative Reduktion zeigt, saugt man (evtl. über Celite) vom Katalysator ab und wäscht diesen mit einer erwärmten Mischung aus je 10 ml Eisessig und Pyridin nach. Das grüne, warme Filtrat und die Waschflüssigkeit gießt man unter Rühren in 330 ml Wasser ein. Der gelbe, flockige Niederschlag wird nach einer Stunde abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Nach dem Trocknen erhält man 3.9 g (86.7 % d.Th.) eines gelblichen Pulvers, das bei 213-215°C schmilzt. Liegt der Schmp. unter 210°C, dann teigt man das Rohprodukt in wenig Eisessig an, nutscht ab und wäscht mit Wasser nach. Das getrocknete Produkt schmilzt dann bei 214-216°C.

Nach dem Umlösen aus Chlorbenzol bleiben 3.4 g (75.6 % d. Th.) feine Kristallnadeln vom Schmp. 217°C.

Das DC zeigt im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 40$, der mit Ehrlichs Reagenz violett und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orange erscheint.

IR (KBr): 3330 cm^{-1} (NH), 2830 cm^{-1} und 2740 cm^{-1} (CH), 1670 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ (300.16)

Ber. N 4.67 %

Gef. N 4.72 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 300.

[2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-2-nitro-4-styrylcarbonitril (44)

a) Aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a):

4.5 g (0.015 mol) 2-(4-Bromphenyl)-6-indolylcarbaldehyd (43) und 2.43 g (0.015 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (10a) werden in einer Reibschale fein verrieben. Man gibt das Gemisch in einen 50 ml Erlenmeyerkolben und befeuchtet die Oberfläche des Gemisches tropfenweise und gleichmäßig verteilt mit 0.3 ml Piperidin. Nun verschließt man den Kolben mit einem Gummistopfen, dessen Bohrung ein 15 cm langes Glasrohr ($\varnothing$ 5 mm) trägt. Der Ansatz wird im Trockenschrank 18 Stunden lang auf 100°C erhitzt, wobei die entstandene, dunkelrotbraune Schmelze nach etwa 5 Stunden zu einer festen Kristallmasse erstarrt.

Anschließend fügt man dem noch warmen Kristallkuchen eine Mischung aus 2 ml Eisessig und 8 ml Methanol zu. Der Kristallbrei wird in einer Reibschale zu einer feinkörnigen Suspension angeteigt. Nach dem Absaugen digeriert man den Filterkuchen erneut in 8-10 ml Methanol, saugt ab und wäscht dreimal mit je 4 ml Methanol nach.

Das bei 80°C getrocknete, rote (manchmal auch braune), Produkt wiegt 5 g (75.8 % d.Th.) und schmilzt bei 292-293°C.

Das DC zeigt einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 65$.

IR (KBr): 3440 cm^{-1} (NH), 2230 cm^{-1} (CN),
1520 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (444.30)

Ber. N 9.46 %

Gef. N 9.56 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 443/445.

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diethylphosphonat ⁶⁷⁾:

4.5 g (0.015 mol) Phosphonat ⁶⁷⁾ und 4.5 g (0.015 mol) Aldehyd 43 löst man unter gelindem Erwärmen in 10 ml absol. Dimethylformamid. Die Lösung wird filtriert, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Stickstoff begast. Nun versetzt man die Lösung unter Rühren und weiterer Stickstoffbegasung mit 9 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung. Der schwach alkalische, dunkelviolette Ansatz wird unter Stickstoff etwa 3 Stunden lang gerührt. Der gebildete, rote Niederschlag wird abgesaugt und dreimal mit je 5 ml Methanol alkalifrei gewaschen. Der Filterkuchen wird nun in 15 ml Methanol suspendiert und eine halbe Stunde lang gerührt. Nach dem Absaugen wäscht man den Rückstand zweimal mit je 3 ml Methanol nach.

Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 4.2 g (63.1 % d. Th.) rotes Pulver vom Schmp. 293-294°C.

Das Produkt ist nach IR-Spektrum und Mischschmelzpunkt identisch mit dem nach a) gewonnenen.

2-[2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarbonitril (45a)

8.9 g (0.02 mol) [2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-2-nitro-4-styrylcarbonitril (44) werden in 80 ml Triethylphosphit unter Stickstoff 12 Stunden lang am Rückfluß zum schwachen Sieden erhitzt, wobei allmählich eine klare, bräunliche Lösung entsteht. Nach Ablauf der Reaktionszeit werden das überschüssige Triethylphosphit und etwa 8/10 des gebildeten Triethylphosphats in einer Vakuumdestillation bei möglichst niedriger Temperatur im Luftbad abgezogen. Nach dem Abkühlen wird der nahezu feste, braune Destillationsrückstand mit 35 ml Ethanol versetzt und eine Stunde im Eisbad gerührt. Der gelbgrüne Niederschlag wird abgesaugt und dreimal mit je 5 ml Ethanol nachgewaschen.

Nach dem Trocknen erhält man 3.5 g (42.4 % d.Th.) gelbgrünes, pulveriges Rohprodukt, das bei 281-284°C schmilzt.

Nach dem Umlösen aus Dimethylformamid oder aus einer γ -Butyrolacton/Chlorbenzol-Mischung, 1+1, resultieren feine, grüngelbe Kristallnadeln vom Schmp. 286-288°C.

Das Rohprodukt wird an Kieselgel 40 durch Elution mit einer Mischung aus Toluol und Aceton, 9+1, chromatographiert. Das Eluat wird am Rotationsverdampfer auf 1/5 seines ursprünglichen Volumens eingeeengt und etwa 12 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Nach dem Absaugen und Trocknen bleiben 0.9 g (10.9 % d.Th.) gelbe Kristallnadelchen vom Schmp. 287-288°C. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Das getrocknete Kristallpulver wiegt 1.8 g (21.8 % d.Th.) und schmilzt bei 284-286°C.

Man erhält insgesamt 2.7 g (32.7 % d.Th.) gereinigtes Produkt.

Das DC mit Toluol/Aceton, 9+1, zeigt einen stark blau fluoreszierenden Fleck im UV-Licht. Nach dem Besprühen mit Ehrlichs Reagenz ist ein blauer Fleck mit $hR_F \sim 35$ zu sehen. In Toluol/Aceton, 8+2, erscheint der Fleck bei $hR_F \sim 55$.

IR (KBr): 3420 cm^{-1} (NH), 2220 cm^{-1} (CN).

$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrN}_3$ (412.30)

Brom: 34.60 mg Substanz 0.833 ml 0.1N AgNO_3

Ber. Br 19.38 % N 10.19 %

Gef. Br 19.24 % N 10.15 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 411/413.

2-[2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarboxamidin-
hydrochlorid (45b)

1.24 g (3 μ mol) 2-[2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-6-indolyl-carbonitril (45a) werden unter gelindem Erwärmen in 125 ml frisch destilliertem Nitrobenzol gelöst. Die Lösung wird filtriert und nach dem Abkühlen mit 4.7 ml absol. Ethanol versetzt. Nun leitet man in die gelbe Lösung getrocknetes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein, wobei die Lösung sofort dunkelt und eine orange, kristalline Substanz ausfällt. Die entstandene Suspension wird in eine 0.2 l Sektflasche gefüllt und 10 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt. Anschließend entnimmt man vom Niederschlag eine Probe; nachdem die IR-Analyse keine Nitrilbande und das DC dieser Probe kein Ausgangsprodukt 45a mehr zeigt, wird der gesamte Niederschlag abgesaugt und mit etwas absol. Ether nachgewaschen. Der rote, schmierige Rückstand wird in 30 ml absol. Ether eine Stunde lang gerührt, dann saugt man den Ether wieder ab. Dieses Verfahren wird dreimal wiederholt, wobei das suspendierte Produkt allmählich eine gelbe Farbe annimmt.

Das pulverige Dihydrochlorid des Imidoesters, etwa 750 mg, wird in 180 ml absol., mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Ethanol gelöst, die gelbe Lösung über ein Hartfilter filtriert, in eine 0.2 l Sektflasche gefüllt und 10 Tage lang liegend geschüttelt. Danach destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40°C ab. Der Rückstand wird in 30 ml absol. Ethanol suspendiert und 10 Minuten lang gerührt; dann dampft man den Alkohol wieder ab. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt. Der rote Rückstand wird in 40 ml absol. Ether eine Stunde lang gerührt; dann saugt man den Ether wieder ab. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt, wobei das suspendierte Produkt allmählich eine hellere, orange Färbung annimmt.

Nach 24-stündigem Trocknen im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid erhält man 720 mg (51.5 % d.Th.) oranges Pulver, das sich bei 20°C zu <0.5 % in Wasser löst.

Das DC mit FM II zeigt im UV-Licht einen intensiv grün-gelb fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 85$.

$C_{23}H_{18}BrClN_4$ (465.79)

13.9 mg Substanz

0.292 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 7.61 %

Gef. Cl 7.45 %

2-[2-(4-Cyanophenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarbonitril (46a)

1.03 g (2.5 mmol) 2-[2-(4-Bromphenyl)-6-indolyl]-6-indolyl-carbonitril (45a) und 2.27 g (25 mmol) Kupfer(I)-cyanid werden in einer Reibschale fein verrieben und in einem Reagenzglas ($\varnothing$ 1.5 cm) mit 7 ml über Kaliumhydroxid getrocknetem Chinolin intensiv durchfeuchtet. Die Mischung wird 1 1/4 Stunden lang unter Stickstoff im Luftbad bei etwa 260°C zum schwachen Sieden erhitzt, wobei eine mit einem Gummistopfen aufgesetzte, 15 cm lange Pipette ($\varnothing$ 5 mm) als "Rückflußkühler" und zur Einleitung des Stickstoffs verwendet wird.

Nach Ablauf der Reaktionszeit gießt man die heiße Schmelze in eine Reibschale, schuppt das erstarrende Produkt und verreibt das feste Produkt nach dem Erkalten. Das Pulver wird nun in einem Erlenmeyerkolben in einer Mischung aus 100 ml einer 20proz. Natriumcyanidlösung und 100 ml Ligroin 3 Stunden lang mit hoher Geschwindigkeit gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und erneut in einer Mischung aus Natriumcyanidlösung und Ligroin eine Stunde lang gerührt. Anschließend wird abgesaugt und der Rückstand zuerst mit viel Wasser und dann mit Ligroin nachgewaschen.

Nach dem Trocknen erhält man etwa 1 g eines grüngrauen Pulvers, das im DC den fluoreszierenden Hauptfleck, Spuren von Ausgangsprodukt und 2 weitere schwach erscheinende, fluoreszierende Nebenflecken zeigt.

Dieses Rohprodukt wird auf eine mit Kieselgel 40 etwa 10 cm hoch beschickte Säule ($\varnothing$ 2.5 cm) gegeben. Zuerst wird mit etwa 800 ml Chloroform eluiert, um die noch vorhandenen Spuren an Ausgangsprodukt zu entfernen; dann wird mit etwa 2 l einer Mischung aus Toluol und Aceton, 75+25, erschöpfend eluiert. Die Fraktionen, die nach DC Verunreinigungen enthalten, werden verworfen und die vereinigten Eluate des Hauptlaufes am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 1.5 ml Aceton und 4.5 ml Methanol digeriert, dann abgesaugt und mit 7 ml Methanol nachgewaschen.

Nach dem Trocknen bleiben 0.6 g (67 % d.Th.) gelbgrünliches Kristallpulver vom Schmp. 349–352°C.

Das DC mit Toluol/Aceton, 9+1, zeigt im UV-Licht einen intensiv hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 20$, der mit Ehrlichs Reagenz blau anfärbbar ist. In Toluol/Aceton, 8+2, steigt 46a bis $hR_F \sim 40$.

IR (KBr): 3380 cm^{-1} (NH), 2215 cm^{-1} und 2205 cm^{-1} (CN).

$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_4$ (358.41)

Ber. N 15.61 %

Gef. N 15.15 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 358.

2-[2-(4-Amidinophenyl)-6-indolyl]-6-indolylcarboxamidin-
dihydrochlorid (46b)

0.86 g (2.4 mmol) 2-[2-(4-Cyanophenyl)-6-indolyl]-6-indolyl-carbonitril (46a) werden in 200 ml siedendem, frisch destillierten Nitrobenzol gelöst. Die nach dem Abkühlen entstandene Suspension wird mit 10 ml absol. Ethanol versetzt und dann mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Die dunkle Suspension wird in eine 0.375 l Sektflasche gefüllt und 10 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt, wobei sich der Niederschlag nach 3-4 Tagen auflöst. Nach Ablauf der Schüttelzeit entnimmt man der Lösung eine Probe, fällt mit absol. Ether das Imidoester-dihydrochlorid aus und überprüft im IR-Spektrum und DC auf Vollständigkeit der Umsetzung. Ist diese beendet, dann gießt man in den gesamten Ansatz 150 ml absol. Ether ein und rührt die Suspension 2 Stunden lang. Der rotbraune Niederschlag wird abgenutscht, dreimal in je 50 ml absol. Ether je 1 Stunde lang gerührt und der Ether jedesmal wieder abgesaugt.

Der durch das Digerieren aufgehellte, orangebraune Imidoester wird nun in 150 ml ammoniakgesättigtem Ethanol gelöst, in eine 0.2 l Sektflasche gefüllt und liegend 10 Tage lang geschüttelt. Der Ansatz wird filtriert – zurück bleibt eine geringe Menge braunes Produkt – und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird dreimal mit je 50 ml wasserfreiem Ether eine halbe Stunde lang gerührt und der Ether jedesmal wieder abgedampft; nach dem dritten Suspensieren saugt man den Ether ab, und trocknet das Hydrochlorid 24 Stunden lang im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid.

Man erhält 0.95 g (85.1 % d.Th.) rotes Pulver, das sich bei 20°C zu >1 % in Wasser löst.

Das DC mit FM II zeigt im UV-Licht einen intensiv grünlich-gelb fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 25$.

$C_{24}H_{22}Cl_2N_6$ (465.39)

23.2 mg Substanz 1.05 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 15.3 %

Gef. Cl 16.0 %

2-[4-(2-Imidazolin-2-yl)phenyl]-6-[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]indol-dihydrochlorid (46c)

0.86 g (2.4 mmol) Dinitril 46a werden in einer Mischung von 40 ml Dimethylformamid und 20 ml Piperidin gelöst. In die filtrierte, schwach grüne Lösung leitet man eine halbe Stunde lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei eine Erwärmung und Farbvertiefung der Lösung auftritt und winzige, farblose Kristallnadeln entstehen. Der schwefelwasserstoffgesättigte Ansatz wird nach 2 Tagen unter Rühren in 350 ml Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt – eine getrocknete Probe zeigt im IR-Spektrum keine Nitrilbande und das DC kein Ausgangsprodukt 46a mehr – und dann in 40 ml 100proz. Ethylendiamin eine Stunde lang am Rückfluß bei einer Luftbadtemperatur von 110–120°C erhitzt, wobei aus der Lösung Schwefelwasserstoff- und Ammoniakgase entweichen. Anschließend rührt man die noch handwarme Suspension in 360 ml Wasser ein. Der Niederschlag wird nach mehrstündigem Stehen abgenutscht und mit Wasser fast neutral gewaschen.

Die Imidazolinbase wird zur Salzbildung in 20 ml 2N Salzsäure eine Stunde lang gerührt. Die Suspension wird mit 180 ml Aceton verdünnt und eine weitere Stunde gerührt. Dann saugt man die Flüssigkeit ab, wäscht den Nutschrückstand digerierend mit 100 ml Aceton nach und trocknet 24 Stunden lang über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid im Vakuum.

Man erhält 1.15 g (92.7 % d.Th.) grüngelbes Hydrochlorid, das sich bei Raumtemperatur zu ~0.05 % in Wasser löst.

Das DC mit FM II zeigt im UV-Licht einen intensiv grünlich-gelb fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 25$.



12.2 mg Substanz 0.468 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 13.7 %

Gef. Cl 13.6 %

3.4. Imidazolinyl-Verbindungen des 1,3-Bisphenyl-
triazens, 1,5-Bisphenoxypentans, trans-1,2-Bis-
(2-benzofuranyl)ethylens, 2-Phenylbenzofurans
und 2-Phenylbenzo[b]thiophens

3.4.1. 1-(4-Amidinophenyl)-3-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]triazen-dihydrochlorid (49)

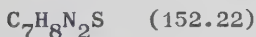
4-Aminophenylthiocarboxamid (47)

5.9 g (0.05 mol) 4-Aminobenzonitril ¹⁰³⁾ werden in 12 ml Dimethylformamid gelöst. Nach der Zugabe von 6 ml Piperidin leitet man in die Lösung etwa 20 Minuten lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei sich die Lösung erwärmt und deren anfangs grünliche Färbung vertieft. Während des Einleitens bilden sich lange, farblose Kristallnadeln. Das Kristallisat wird 15 Stunden bei Raumtemperatur belassen und dann in 120 ml kaltes Wasser gegossen. Die grünliche Fällung wird abgutscht und mit Eiswasser nachgewaschen.

Nach dem Trocknen erhält man 4.6 g (60.5 % d.Th.) grünliches, kristallines Produkt, das bei 172-175°C unter lebhafter Blasenentwicklung schmilzt.

Die nach dem Umlösen aus 50proz. Ethanol erhaltenen Kristalle schmelzen bei 175-177°C (Lit. ¹²³⁾ 173°C).

Eine ethanolische Lösung der Substanz färbt sich mit Eisen(III)-chlorid rot ¹²³⁾.



2-(4-Aminophenyl)-2-imidazolin-dihydrochlorid (48) ^{46,102)}

a) Aus 4-Aminophenylthiocarboxamid (47) ⁴⁶⁾:

3 g (0.02 mol) 4-Aminophenylthiocarboxamid (47) werden in 15 ml 70proz. Ethylendiamin suspendiert und eine Stunde am

Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung zeigt eine lebhaft- te Blasenentwicklung; es entweichen Ammoniak- und Schwefel- wasserstoffgase. Anschließend wird das überschüssige Ethyl- lendiamin am Rotationsverdampfer im siedenden Wasserbad abgezogen. Der anfallende, viskose Rückstand wird mit kal- ter, konzentrierter Natronlauge übergossen. Das Gemisch extrahiert man mehrmals mit Chloroform und Methanol, 9+1. Die vereinigten, organischen Auszüge werden über Natrium- sulfat getrocknet und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wird mit ethanolischer Salzsäure verrührt. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 3.4 g (72.6 % d. Th.) beiges Pulver vom Schmp. 265-270°C (Zers.).

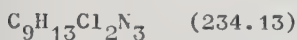
Der Mischschmelzpunkt von 267-272°C zeigt die Identität der nach a) und b) erhaltenen Substanzen.

b) Aus 4-Aminobenzonitril 102);

In einem 25 ml DHK, der mit einem Thermometer, einem Gas- einleitungsrohr und einem Calciumchloridverschluß ausge- rüstet ist, werden 4.7 g (0.04 mol) 4-Aminobenzonitril 103) in 10 g (0.166 mol) Ethylendiamin gelöst. In die Lösung leitet man solange Schwefelwasserstoffgas ein, bis sich das Reaktionsgemisch von selbst auf etwa 40°C erwärmt und seine Farbe von rötlich nach grün umschlägt. Anschließend erhitzt man den Ansatz etwa eine Stunde lang unter Rück- fluß auf dem Dampfbad, wobei eine lebhafte Blasenentwick- lung beobachtet werden kann. Nach Ablauf der Reaktionszeit destilliert man das überschüssige Ethylendiamin am Rotations- verdampfer im siedenden Wasserbad ab. Der anfallende,visko- se Rückstand wird mit kalter, konzentrierter Natronlauge übergossen und mehrmals mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol, 9+1, extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat am Rotavapor bis zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wird mit ethanolischer Salzsäure verrührt. Das abgenutzte, getrocknete, gelbbeige Pulver wiegt 9.1 g (97.2 % d.Th.) und schmilzt bei 262-268°C.

Nach dem Umlösen aus einer Ethanol/Ether-Mischung, 1+1, bleiben 7.2 g (76.9 % d.Th.) leicht beige Kristalle vom Schmp. 270-274°C (Lit. ¹⁰²) 260-264°C (Zers.).



10.80 mg Substanz 0.94 ml 0.1N AgNO_3

Ber. Cl 30.3 %

Gef. Cl 30.8 %

1-(4-Amidinophenyl)-3-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]-
triazen-dihydrochlorid (49)

Eine Lösung von 2.34 g (0.01 mol) 2-(4-Amidinophenyl)-2-imidazolin-dihydrochlorid (48) in 15 ml Wasser wird im Eisbad auf 0°C abgekühlt und mit 3.5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die entstandene Suspension wird durch Eintropfen einer gekühlten Lösung von 0.76 g (0.011 mol) Natriumnitrit in 4 ml Wasser bei 0-5°C diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wird noch eine Stunde im Eisbad nachgerührt. Anschließend gibt man eine Spatelspitze Amidosulfonsäure zu und puffert dann die Lösung mit Natriumacetat auf pH 5.

Nun gibt man unter Rühren eine Lösung von 2.08 g (0.01 mol) 4-Aminobenzamidin-dihydrochlorid in 15 ml Wasser zu und stellt dann die rote Lösung erneut auf pH 4-5 ein. Der entstehende, gelbe Brei wird noch etwa 30 Minuten gerührt und dann mit 60 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung versetzt. Der Ansatz wird noch 5 Minuten nachgerührt, der gelbe Niederschlag abgenutzt und zweimal mit je 8 ml Eiswasser und dreimal mit je 5 ml Aceton nachgewaschen.

Nach dem Trocknen über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid im Vakuum erhält man 3.4 g (89.5 % d.Th.) gelbes Pulver.

Das DC mit FM II zeigt einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 20$.

$C_{16}H_{19}Cl_2N_7$ (380.28)

13.45 mg Substanz 0.708 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 18.65 %

Gef. Cl 18.66 %

1,3-Bis[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]triazen-dihydrochlorid (50) ²⁰⁾

Eine Lösung von 1.17 g (5 mmol) 2-(4-Aminophenyl)-2-imidazolin-dihydrochlorid (48) in 8 ml Wasser wird im Eisbad auf 0°C abgekühlt und dann mit 1.75 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die entstandene Suspension wird mit einer eisgekühlten Lösung von 0.38 g (5.5 mmol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser bei 0-5°C diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wird im Eisbad noch eine Stunde lang gerührt. Nach der Zugabe einer Spatelspitze Amidosulfonsäure puffert man die Lösung mit Natriumacetat auf pH 5.

Nun gibt man unter Rühren eine Lösung von 1.17 g (0.005 mol) 48 in 8 ml Wasser zu. Diese Lösung wird vor der Zugabe mit Natriumacetat auf pH 4 gepuffert. Der Ansatz wird nun rasch mit Natriumacetat auf pH 4-4,2 eingestellt und noch 30 Minuten gerührt. Der entstandene, gelbe Brei wird mit 30 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung versetzt und noch 5 Minuten gerührt. Dann saugt man den gelben Niederschlag ab, wäscht den Filterkuchen zweimal mit je 5 ml Eiswasser und dreimal mit je 5 ml Aceton nach.

Nach dem Trocknen über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid im Vakuum bleiben 1.7 g (83.7 % d.Th.) gelbes Pulver.

Das DC mit FM II zeigt einen gelben Fleck mit $hR_F \sim 15$.

$C_{18}H_{21}Cl_2N_7$ (406.32)

12.64 mg Substanz 0.589 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 17.4 %

Gef. Cl 16.8 %

3.4.2. 1,5-Bis[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]pentan-
dihydrochlorid (51)

1.53 (0.005 mol) 1,5-Bis(4-cyanophenoxy)pentan ¹⁰⁴⁾ werden in einer Mischung aus 38 ml Dimethylformamid und 19 ml Piperidin gelöst. In die grünliche Lösung leitet man etwa 30 Minuten lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei sich die Lösung erwärmt und nach Tiefgrün dunkelt. Während des Einleitens von Schwefelwasserstoffgas bilden sich lange, farblose Kristallnadeln. Nach Beendigung des Gaseinleitens wird das Kristallisat über Nacht bei Raumtemperatur belassen und dann, nachdem eine hydrolysierte Probe im IR-Spektrum keine Nitrilbande und dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr zeigt, in 200 ml Wasser eingeehrt.

Die farblose Fällung des Thiocarbonsäureamids wird nach etwa einer Stunde abgesaugt, noch feucht in 38 ml 70proz. Ethylendiamin suspendiert und dann eine Stunde lang am Rückfluß bei 110–120°C Luftbadtemperatur erhitzt. Es entweichen Ammoniak- und Schwefelwasserstoffgase. Nach Ablauf der Reaktionszeit rührt man die noch handwarme Suspension in 200 ml Wasser ein, saugt nach einer halben Stunde die Fällung ab, wäscht diese mit Eiswasser neutral und trocknet an der Luft.

Die schwach graue Base suspendiert man zur Bildung des Hydrochlorids in 25 ml 2N Salzsäure und rührt eine Stunde.

Man saugt ab, wäscht den Filterkuchen mit Wasser und Aceton und trocknet dann 24 Stunden lang im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid.

Man erhält 0.8 g (34.4 % d.Th.) weißes Pulver.



11.05 mg Substanz 0.592 ml 0.1N HClO_4

Äquivalent-Masse Ber. 465.4

Gef. 481.7

3.4.3. trans-1,2-Bis[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzofuranyl]ethylen-dihydrochlorid (52)

2.0 g (6.5 mmol) trans-1,2-Bis(5-cyano-2-benzofuranyl)-ethylen^{37,38)} werden in 900 ml Dimethylformamid bei 80°C gelöst. Nun fügt man 70 ml Piperidin zu, filtriert und leitet in die schwach grüne Lösung bei 80°C etwa eine Stunde lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei die Lösung nach Tiefgrün dunkelt. Nach Beendigung der Gaseinleitung läßt man den Ansatz zwei Tage bei Raumtemperatur stehen. Nachdem eine hydrolysierte Probe im IR-Spektrum keine Nitrilbande und dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr zeigt, gießt man den Ansatz unter Rühren in 3 l Wasser, saugt nach 6 Stunden ab, wäscht mit Wasser und trocknet den gelben Filterkuchen an der Luft. Es blieben 2.1 g (86.1 % d.Th.) gelbes Thiocarbonsäureamid.

Dieses suspendiert man in 250 ml 100proz. Ethylendiamin und erhitzt die Suspension unter Rühren 4 Stunden lang am Rückfluß bei 110–120°C Luftbadtemperatur. Es entweichen Ammoniak- und Schwefelwasserstoffgase. Nach Ablauf der Reaktionszeit rührt man die noch handwarme, bräunliche Suspension in 1 l Wasser ein, saugt nach einer Stunde die gelbe Fällung ab, wäscht mit viel Wasser neutral und trocknet an der Luft.

Das ockerfarbene Pulver, 2 g, suspendiert man in 50 ml 2N Salzsäure und rührt eine Stunde lang. Anschließend versetzt man unter Rühren mit 450 ml Aceton, saugt nach 30 Minuten den Niederschlag ab, wäscht den Filterkuchen mit Aceton nach und trocknet diesen 24 Stunden lang i. Vak. über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid.

Man erhält 2.1 g (68.9 % d.Th.) gelbes Pulver, das sich bei 20°C zu ~ 0.07 % in Wasser löst.

$C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_2$ (469.37)

6.95 mg Substanz 0.296 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 15.1 %

Gef. Cl 15.1 %

3.4.4. 5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]benzofuran-dihydrochlorid (53a)

2.44 g (0.01 mol) 2-(4-Cyanophenyl)-5-benzofuranylcarbonitril ^{14,35)} werden in einer Mischung von 75 ml Dimethylformamid und 37.5 ml Piperidin gelöst. In die filtrierte, schwach grüne Lösung leitet man etwa 20 Minuten Schwefelwasserstoffgas ein, wobei sich die Lösung erwärmt und nach Tiefgrün dunkelt. Nach etwa 10-minütigem Einleiten von Schwefelwasserstoffgas bilden sich lange, farblose Kristallnadeln. Nach Beendigung des Einleitens wird das Kristallisat 15 Stunden bei Raumtemperatur belassen und dann, nachdem eine hydrolysierte, getrocknete Probe im IR-Spektrum keine Nitrilbande und dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr zeigt, in 300 ml Wasser eingerührt.

Die grüngelbe Fällung des Thioamids wird nach etwa einer Stunde scharf abgesaugt, noch feucht in 75 ml 70proz. Ethylendiamin suspendiert und eine Stunde lang bei 110-120°C Luftbadtemperatur gerückflußt. Es entweichen Ammoniak-

und Schwefelwasserstoffgase. Nach Ablauf der Reaktionszeit rührt man die auf etwa 40°C abgekühlte, gelbe Suspension in 300 ml Wasser ein, saugt nach einer Stunde die Fällung ab, wäscht mit viel Wasser neutral und trocknet an der Luft.

Das farblose Pulver, 3.3 g vom Schmp. 322-326°C (Zers.), suspendiert man in 40 ml 2N Salzsäure und rührt die Suspension eine Stunde lang. Anschließend versetzt man unter Rühren mit 400 ml Aceton, saugt nach einer halben Stunde die Fällung ab, wäscht mit Aceton nach und trocknet 24 Stunden lang im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid.

Es bleiben 2.5 g (62 % d.Th.) farbloses Pulver, das sich bei 20°C zu >5 % in Wasser löst.

Das DC mit FM I zeigt im UV einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 33$.

$C_{20}H_{20}Cl_2N_4O$ (403.31)

10.47 mg Substanz 0.514 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 17.58 %

Gef. Cl 17.40 %

Fluorescenz-Maximum: $24.5 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$

gemessen auf Kieselgel 60 HR MERCK,

entwickelt in Butanol/gesätt. mit 2N Salzsäure (121).

Anregungswellenlänge: 313 nm.

3.4.5 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]benzo[b]thiophen-dihydrochlorid (53b)

2.6 g (0.01 mol) 2-(4-Cyanophenyl)-6-benzo[b]thienylcarbonitril ¹³⁾ werden in einer Mischung aus 75 ml Dimethylformamid und 37.5 ml Piperidin suspendiert. In die grünli-

che Suspension leitet man 30 Minuten lang Schwefelwasserstoffgas ein, wobei sich die Suspension erwärmt, noch suspendiertes Dinitril sich löst und die Lösung nach Tiefgrün dunkelt. Nach 15-minütigem Einleiten von Schwefelwasserstoffgas bilden sich lange, farblose Kristallnadeln. Nach Beendigung des Gaseinleitens wird das Kristallisat 17 Stunden bei Raumtemperatur belassen und, nach dem eine hydrolysierte, getrocknete Probe im IR-Spektrum keine Nitrilbande und dünn-schichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr zeigt, in 300 ml Wasser gegossen.

Die grüngelbe Fällung wird nach etwa einer Stunde abgesaugt und noch feucht in 75 ml 70proz. Ethylendiamin suspendiert und dann eine Stunde lang am Rückfluß bei 110-120°C Luftbadtemperatur erhitzt. Es entweichen Ammoniak- und Schwefelwasserstoffgase. Nach Ablauf der Reaktionszeit rührt man die noch handwarme, gelbe Suspension in 300 ml Wasser ein, saugt nach einstündigem Stehen den gelben Niederschlag ab, wäscht diesen mit viel Eiswasser neutral und trocknet an der Luft.

Das farblose Pulver, etwa 3.3 g, suspendiert man zur Bildung des Hydrochlorids in 50 ml 2N Salzsäure und rührt 2 Stunden lang. Anschließend versetzt man unter Rühren mit 350 ml Aceton, saugt nach 30 Minuten den Niederschlag ab, wäscht mit Aceton nach und trocknet 24 Stunden lang im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid.

Man erhält 3.6 g (85.9 % d.Th.) gelbes Pulver, dessen Wasserlöslichkeit bei 20°C etwa 2 % beträgt.

Das DC mit FM I zeigt im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 33$.

$C_{20}H_{20}Cl_2N_4S$ (419.38)

13.24 mg Substanz 0.609 ml 0.1N $AgNO_3$

Ber. Cl 16.9 %

Gef. Cl 16.3 %

Fluoreszenz-Maximum: $22.8 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$
gemessen auf Kieselgel 60 HR MERCK,
entwickelt in Butanol/gesätt. mit 2N Salzsäure 121).
Anregungswellenlänge: 313 nm.

3.5. Oxidation von 2-Hydroxymethyl-Verbindungen des Benzofurans mit Chrom(VI)-Verbindungen

5-Brom-2-benzofuranylcarbaldehyd (54a)

a) Mit Kaliumdichromat in Ether ³⁷⁾:

Einer Lösung von 2.27 g (0.01 mol) 5-Brom-2-benzofuranyl-methanol ¹⁰⁵⁾ in 125 ml Ether wird unter Rühren innerhalb von 5 Minuten eine Lösung von 5 g (0.017 mol) Kaliumdichromat in einer Mischung aus 3.75 ml konz. Schwefelsäure und 25 ml Wasser zugetropft. Nach beendeter Zugabe erhitzt man die Lösung am Rückfluß zum Sieden.

Die Reaktion wird nun laufend dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Die DC zeigen fließende Übergänge der Oxidation, d.h. bei noch unvollständiger Oxidation des Alkohols zum Aldehyd wird letzterer bereits weiter zur Carbonsäure oxidiert.

Nach einer Stunde zeigt das DC kein Ausgangsprodukt mehr. Man beendet das Erhitzen und trennt nach dem Abkühlen des Ansatzes die etherische von der wäßrigen Phase. Die Etherphase wird zur Entfernung der mitentstandenen Carbonsäure zweimal mit je 75 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und dann mehrmals mit Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Ethers im Vakuum bleiben 1.7 g gelbbraunes Pulver, das im Intervall von 115-121°C schmilzt.

Nach dem Umlösen aus Eisessig bleiben 1.3 g (57.8 % d.Th.) gelbliche Kristalle, die bei 128-130°C leicht trüb schmelzen (Lit. ³⁷⁾ 127-129°C).

Das DC zeigt neben Spuren an Carbonsäure den Aldehyd 54a bei $hR_F \sim 65$, der beim Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung ein oranges Hydrazon bildet.

b) Mit Chrom(VI)-oxid in vorgetrockneten Lösungsmitteln:

In einem 500 ml DHK, der mit einem KPG-Rühraufsatz, einem Thermometer und einem Calciumchlorid-Trockenrohr ausgestattet ist, wird eine Mischung von 9.5 g (0.12 mol) drei Tage über Kaliumhydroxid getrocknetem Pyridin und 150 ml drei Tage über Calciumchlorid getrocknetem Methylenchlorid im Eisbad auf 5°C abgekühlt. Der Mischung fügt man unter Rühren rasch und in einer Portion 6 g (0.06 mol) Chrom(VI)-oxid zu. Die tiefrote Lösung wird weitere 5 Minuten unter Eiskühlung und anschließend eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt ¹⁰⁷⁾.

Nun gibt man eine Lösung von 2.27 g (0.01 mol) 5-Brom-2-benzofuranylemethanol ¹⁰⁵⁾ in 100 ml über Calciumchlorid getrocknetem Methylenchlorid zu, wobei sich sofort ein schwarzer, teeriger Niederschlag bildet.

Der Ansatz wird nun gerührt und laufend dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Da das DC nach 24 Stunden noch immer Spuren von Ausgangsprodukt zeigt, wird die Reaktion abgebrochen.

Man dekantiert die Methylenchloridlösung vom teerigen Rückstand ab und extrahiert diesen dreimal mit je 50 ml Ether. Die vereinigten, organischen Phasen werden dreimal mit je 100 ml 5proz. Natronlauge extrahiert, dreimal mit je 100 ml 5proz. Salzsäure ausgeschüttelt und dann mit Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bleiben 1.6 g zitronengelbes, schwach fluoreszierendes Pulver, das im Intervall von 100°-120°C schmilzt und im DC als Verunreinigungen Spuren an Ausgangsmaterial und einen mit der Fließmittelfront wandernden, fluoreszierenden Fleck zeigt.

Nach dem Umlösen in Eisessig bleiben 1.2 g (53.3 % d.Th.) gelbe, kristalline, DC-reine Substanz vom Schmp. 130-131°C (Lit. ³⁷⁾ 127-129°C).

c) Mit Chrom(VI)-oxid in wasserfreien Lösungsmitteln:

Der Chrom(VI)-oxid-Pyridin-Komplex wird wie unter b) angegeben mit absolut wasserfreien Lösungsmitteln bereitet ¹⁰⁷⁾. Dieser Lösung gibt man 2.27 g (0.01 mol) in absol. Methylenchlorid gelöstes 5-Brom-2-benzofuranylmethanol ¹⁰⁵⁾ zu, wobei sich sofort ein schwarzer, teeriger Niederschlag bildet.

Der Ansatz wird nun weiter gerührt und laufend dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach 20 Minuten ist die Oxidation beendet; die Bildung von Carbonsäure wird nicht beobachtet.

Man dekantiert die Methylenchloridlösung vom teerigen Rückstand ab und extrahiert diesen dreimal mit je 50 ml Ether. Die vereinigten, organischen Phasen werden filtriert und dann im Vakuum auf ein Volumen von 20 ml eingengt. Man fügt 200 ml Ether zu und filtriert von den in Ether unlöslichen Chromsalzen ab. Das Filtrat schüttelt man dreimal mit je 100 ml 5proz. Natronlauge, dreimal mit je 100 ml 5proz. Salzsäure aus und wäscht dann mit Wasser neutral. Die etherische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach dem Verjagen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 1.65 g (73.3 % d.Th.) gelbliches Kristallpulver mit dem Schmp. 130-131°C (Lit. ³⁷⁾ 127-129°C).

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit einer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung einen kräftig orangefarbenen Fleck mit $R_F \sim 65$, der mit dem nach Lit. ³⁷⁾ gewonnenen Produkt identisch ist.

$C_9H_5BrO_2$ (225.05)

Absolutierung der Lösungsmittel 107):

Das verwendete Pyridin wird 4-5 Tage über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, anschließend destilliert und dann 2-3 Tage lang über einem Molekularsieb 4 Å aufbewahrt, ehe es eingesetzt wird.

Das verwendete Methylenchlorid wird im Scheidetrichter durch Schütteln mit konz. Schwefelsäure, mit Natriumbicarbonat und anschließend mit Wasser bis zum Neutralpunkt gereinigt. Es wird 2 Tage lang über Calciumchlorid vorgetrocknet, destilliert und dann 2 Tage lang über einem Molekularsieb 4 Å aufbewahrt, ehe es eingesetzt wird.

Das Chrom(VI)-oxid und 5-Brom-2-benzofuranylmethanol werden 2 Tage lang im Vakuum über Phosphor(V)-oxid getrocknet.

2-Formyl-5-benzofuranylcarbonitril (54b)

Die Darstellung erfolgt in der gleichen Weise wie unter c) angegeben wird, mit Ausnahme der Reaktionszeit, die hier 30 Minuten beträgt. Aus 1.73 g (0.01 mol) 2-Hydroxymethyl-5-benzofuranylcarbonitril ³⁸⁾ erhält man 0.25 g (14.6 % d. Th.) gelben, kristallinen Aldehyd 54b, der bei 166-169°C schmilzt (Lit. ³⁸⁾ Fp 168-169°C).

Das DC zeigt nach dem Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung einen kräftig orangefarbenen Fleck mit $hR_F \sim 60$, der mit dem nach Lit. ³⁸⁾ gewonnenem Produkt identisch ist.



3.6. 2-(4-Cyanophenyl)-3,6-indoldiylldicarbonitril (55)
 3,6-Dicyano-2-(4-cyanophenyl)indol

2.43 g (0.01 mol) 2-(4-Cyanophenyl)-6-indolyldicarbonitril 14,67) werden unter gelindem Erwärmen in 300 ml frisch destilliertem Nitrobenzol gelöst. Der im Wasserbad auf 15–20°C abgekühlten Lösung tropft man unter Einhaltung der gegebenen Temperatur eine Mischung von 1.42 g (0.01 mol) frisch destilliertem Chlorsulfonylisocyanat (CSI) und 5 ml Nitrobenzol zu und rührt eine Stunde lang. Anschließend tropft man bei 15–20°C nochmals eine Mischung von 1.42 g (0.01 mol) Chlorsulfonylisocyanat und 5 ml Nitrobenzol zu und rührt eine weitere Stunde. Dann kühlt man den Ansatz im Eisbad und saugt die gebildete Fällung ab.

Das 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-indolyldicarbonsäureamid-N-sulfochlorid vom Schmp. 110°C wird in kaltem Dimethylformamid q.s. gelöst und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gießt man die Lösung in Eiswasser und läßt die entstandene Suspension über Nacht stehen. Der Niederschlag wird abgenutscht und bei 100°C im Trockenschrank getrocknet.

Man erhält 1.5 g (56 % d.Th.) farbloses Pulver; der Schmp. von 55 ist > 360°C.

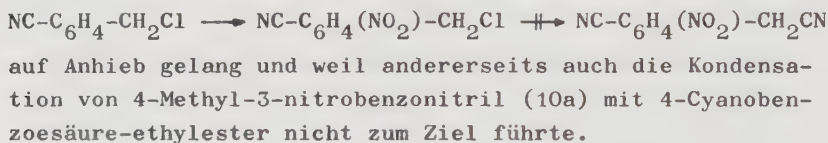
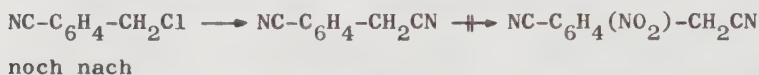
Das DC zeigt einen fluoreszierenden Fleck mit $hR_F \sim 22$. Die Substanz ist nach DC und Mischschmelzpunkt identisch mit dem von W. Stich¹²²⁾ – über eine Vilsmeier-Aldehyd-Synthese mit anschließender Entwässerung des Oxims – hergestelltem Produkt.

IR (KBr): 3240 cm^{-1} (NH), 2220 cm^{-1} (CN).

$\text{C}_{17}\text{H}_8\text{N}_4$ (268.28)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 268.

Überlegungen den 4-Cyanobenzoesäure-ethylester zur Synthese von 55 heranzuziehen, etwa durch eine Kondensation mit 4-Cyano-2-nitrophenylacetonitril und anschließendem Ringschluß, wurden abgebrochen, weil einerseits dessen Darstellung weder nach der Reaktionsfolge



LITERATURVERZEICHNIS

- 1 N. v. JANCZO und H. v. JANCZO,
Z. Immunitätsforsch. 86, 1 (1935).
- 2 K. SCHERN und R. ARTAGAVEYTIA-ALLENDE,
Z. Immunitätsforsch. 89, 21 und 484 (1936).
- 3 E.M. LOURIE und W. YORKE,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 31, 435 (1937).
- 4 H. KING, E.M. LOURIE und W. YORKE,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 32, 177 (1938).
- 5 MAY & BAKER Ltd. (Erf. A.J. EWINS und J.N. ASHLEY),
Brit. Pat. 510 097 (27.7.1939)
ref. C.A. 34, 4079³ (1940).
- 6 E.M. LOURIE und W. YORKE,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 33, 289 (1937).
- 7 J.N. ASHLEY, H.J. BARBER, A.E. EWINS,
G. NEWBERY und A.D.H. SELF,
J. Chem. Soc. 1942, 103.
- 8 H. JENSCH,
Arzneim.-Forsch. 5, 634 (1955).
- 9 FARBERWERKE HOECHST AG (Erf. H. JENSCH),
D.B.P. 878 651 (22.5.1951)
ref. Chem. Zentralbl. 54, 1544 (1954)
US-Pat. 2 673 197
ref. C.A. 49, 6303g (1955).
- 10 A. SCHÖNBERG,
Präp. Org. Photochemie, S. 23, Springer Verlag,
Berlin 1958.

- 11 S. BANCE, H.J. BARBER und A.M. WOOLMAN,
J. Chem. Soc. 1943, 1.
- 12 A.J. HENRY,
Nature (London) 152, 690 (1943).
- 13 O. DANN, E. HIEKE, H. HAHN, H.-H. MISERRE,
G. LÜRDING und R. RÖSSLER,
Liebigs Ann. Chem. 734, 23 (1970).
- 14 O. DANN, G. BERGEN, E. DEMANT und G. VOLZ,
Liebigs Ann. Chem. 749, 68 (1971).
- 15 E. FINK und O. DANN,
In Actes du Colloque: Les Moyens de lutte
contre les Trypanosomes et leurs Vecteurs,
S. 297, Institut d'Elevages et de Médecine
vétérinaire des Pays Tropicaux, Paris 1974.
- 16 J.D. BOWER, F.F. STEPHENS und D.G. WIBBERLEY,
J. Chem. Soc. 1950, 3341.
- 17 H. LOEWE,
Int. Congr. Chemother., Proc. 3rd 1963, 2,
1552, Stuttgart
ref. C.A. 66, 1457a (1967).
- 18 FARBWERKE HOECHST AG (Erf. H. LOEWE und J. URBANIETZ),
D.R.P. 1 241 832 (23.2.1963)
ref. C.A. 68, 49 639 h (1968).
- 19 H. LOEWE, J. URBANIETZ und H. MIETH,
Int. Congr. Chemother., Proc. 5th 1967, 2, 645, Wien
ref. C.A. 70, 47 042a (1969).
- 20 H. LOEWE, HOECHST AG,
Persönliche Mitteilung.

- 21 O. DANN, H. FICK, B. PIETZNER, E. WALKENHORST,
R. FERNBACH und D. ZEH,
Liebigs Ann. Chem. 1975, 160.
- 22 Herrn Dr. H. GOETH, Biologische Forschung (Mikro-
biologie) der DR. KARL THOMAE GMBH, Biberach/
Riß, verdanke ich die hier mitgeteilten Ergeb-
nisse der biologischen Prüfung.
- 23 Herrn Prof. Dr. E. DE CLERQ, Rega Institut der
Katholieke Universiteit B-3000 Leuven, Bel-
gium, verdanke ich die Ergebnisse der biolo-
gischen Prüfung.
- 24 Herrn Dr. E. FINK, Institut für Pharmazie und Le-
bensmittelchemie der FAU Erlangen-Nürnberg,
verdanke ich die Ergebnisse der biologischen
Prüfung.
- 25 Herrn Prof. Dr. J.M. BAFORT, Institut für Pharmazie
und Lebensmittelchemie der FAU Erlangen-Nürnberg
verdanke ich die Ergebnisse der biologischen
Prüfung.
- 26 B.A. NEWTON und R.W.F. LE PAGE,
J. Biochem. 105, 50P (1967)
ref. C.A. 68, 56 680 t (1968).
- 27 W. MÜLLER,
Persönliche Mitteilung.
- 28 G. MINET,
Persönliche Mitteilung.
- 29 D.H. WILLIAMSON,
National Institute for Medical Research,
Mill Hill, London, England,
Persönliche Mitteilung.

- 30 J. WILLIAMSON,
Exp. Parasitol. 12, 323 (1962).
- 31 J.D. GERATZ,
Thromb. Diath. Haemorrh. 23, 486 (1970).
- 32 J.D. GERATZ und W.P. WEBSTER,
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 194, 359 (1971).
- 33 J.D. GERATZ, M.C.-F. CHENG und R.R. TIDWELL,
J. Med. Chem. 18, 477 (1975).
- 34 G. HARBAUM-NEUHAUS,
Persönliche Mitteilung.
- 35 H. GRIESSMEIER,
Dissertation Erlangen 1979.
- 36 H. JENSCH,
Angew. Chem. 50, 891 (1937).
- 37 O. DANN, G. VOLZ, E. DEMANT, W. PFEIFFER,
G. BERGEN, H. FICK und E. WALKENHORST,
Liebigs Ann. Chem. 1973, 1112.
- 38 H. CHAR,
Dissertation Erlangen 1978.
- 39 W. SCHULEMANN,
Proc. Roy. Soc. Med. 25, 897 (1932).
- 40 W. SCHULEMANN, F. SCHÖNHÖFER und A. WINGLER,
Klin. Wschr. 11, 381 (1932).
- 41 H. LOEWE und J. URBANIETZ,
Arzneim.-Forsch. 24, 1927 (1974).
- 42 FARBWERKE HOECHST AG,
Fr. 1,519,964 (Cl. C 07 d, A 61 k), 05 Apr 1968,
Ger. Appl. 01 Apr 1966,
ref. C.A. 71, 81 418 h (1969).

- 43 FARBWERKE HOECHST AG,
 Fr.M. 6681 (Cl A 61 k, C 07 d), 17 Mar 1969,
 Ger. Appl. 01 Apr 1966,
 ref. C.A. 75, 5898 g (1971).
- 44 A. HERZOG und H.R. SCHÜTZE,
 Dt. tierärztl. Wschr. 75, 476 (1968).
- G. LÄMMLER und H.R. SCHÜTZE ,
 Naturwissenschaften 56, 286 (1969).
- I. HILWIG,
 Z. Zellforsch. 104, 127 (1970).
- 45 A. PINNER,
 Die Iminoether und ihre Derivate, Verlag
 Oppenheim, Berlin 1892.
- 46 DR. A. WANDER AG,
 Neth. Appl. 6,505,224 (Cl C 07 d), Oct 25, 1965;
 Swiss Appl. Apr 24, 1964
 ref. C.A. 64, 19 638 h (1966).
- 47 A. PICTET,
 Ber. Dtsch. Chem. Ges. 19, 1064 (1886).
- 48 E. FISCHER,
 Liebigs Ann. Chem. 236, 133 (1886).
- 49 H. FICK,
 Dissertation Erlangen 1971.
- 50 A. REISSERT,
 Ber. Dtsch. Chem. Ges. 30, 1030 (1897).
- 51 O. LIST,
 Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, 2452 (1893).
- 52 P.PH. BEDSON,
 Ber. Dtsch. Chem. Ges. 10, 531 (1877).

- 53 D.E. JANSSEN, J. VAN ALLAN und C.V. WILSON,
J. Org. Chem. 20, 1326 (1955).
- 54 O. DANN, J. LANG und H. VOHL,
Liebigs Ann. Chem. 631, 116 (1960).
- 55 D. ZEH,
Dissertation Erlangen 1975.
- 56 E. MERCK AG,
Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-
Chromatographie, Darmstadt 1970.
- 57 ULLMANN'S Encyclopädie der technischen Chemie,
3. Aufl., Bd. 12, S. 763, Urban & Schwarzen-
berg, München-Berlin 1960.
- 58 I.G. FARBENINDUSTRIE AG,
Brit. Pat. 488 642 (5.11.1936)
ref. Chem. Zentralbl. 1939, 1061.
- 59 I. HILWIG und A. GROPP,
Exp. Cell. Res. 75, 122 (1972) und 81, 474 (1973).
- 60 J.M. BONNIER, J. COURT und R. DUFOURNET,
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 1285.
- 61 W.O. KERMACK,
J. Chem. Soc. 125, 2285 (1924).
- 62 H. FICK,
Laborjournal 1971.
- 63 C. BARKENBUS und J.B. HOLTZCLAW,
J. Am. Chem. Soc. 47, 2190 (1925).
- 64 W. MELLINGHOFF,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 3207 (1889).
- 65 P. RICHTER, CH. GARBE und G. WAGNER,
Pharmazie 29, 256 (1974).

- 66 J.I.G. CADOGAN, M. CAMERON-WOOD, R.K. MACKIE
und R.J.G. SEARLE,
J. Chem. Soc. 1965, 4831.
- 67 H.P. WOLFF,
Dissertation Erlangen 1977.
- 68 A.J. EWINS,
U.S. 2 395 471 (26.2.1946) ref. C.A. 40, 4082⁴ (1946).
U.S. 2 510 047 (30.5.1950) ref. C.A. 44, 9481i (1950).
- 69 J.N. ASHLEY und J.O. HARRIS,
J. Chem. Soc. 1946, 567.
- 70 G. BANSE,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2162 (1894).
- 71 P. PFEIFFER,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 51, 563 (1918).
- 72 I.J. RINKES,
Chem. Weekbl. 11, 360
ref. Chem. Zentralbl. 1914 I, 2036.
- 73 H. LOEWE,
Dtsch. Apothekerztg. 108, 76 (1968).
- 74 C.H. TRABERT,
Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 294, 246 (1961).
- 75 W. BAKER und G.N. CARRUTHERS,
J. Chem. Soc. 1937, 479.
- 76 R.B. WOODWARD,
Org. Synth. 25, 55,
John Wiley and Sons Inc., New York 1949.
- 77 T. VAN ES,
J. Chem. Soc. 1965, 1564.

- 78 S. GABRIEL und A. THIEME,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 52, 1089 (1919).
- 79 R. SCHLEE,
Dissertation in Vorbereitung.
- 80 E. NOELTING und L. STOECKLIN,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 564 (1891).
- 81 R.J. SUNDBERG,
"The Chemistry of Indoles", S. 182 ff.
Academic Press, New York und London 1970.
- 82 S. YOSHINA, A. TANAKA und K. YAMAMOTO,
Yakugaku Zasshi 88, 65 (1968)
ref. C.A. 69, 27 134 h (1968).
- 83 J. LIEBSCHER und H. HARTMANN,
Z. Chem. 1975, 302.
- 84 P. KURTZ,
in Methoden der organischen Chemie
(HOUBEN-WEYL-MÜLLER), 4. Aufl., Bd. VIII,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952
a) S. 325 b) S. 330
und die dort zitierte Literatur.
- 85 R. APPEL, R. KLEINSTÜCK und K.-D. ZIEHN,
Chem. Ber. 104, 2025 (1971).
- 86 O. BAYER,
in Methoden der organischen Chemie
(HOUBEN-WEYL-MÜLLER), 4. Aufl., Bd. VII/1,
S. 299, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952
und die dort zitierte Literatur.
- 87 O.G. BAKEBERG und B. STASKUN,
J. Chem. Soc. 1962, 3961.

- 88 F. TROXLER, A. HARNISCH, G. BORMANN,
F. SEEMANN und L. SZABO,
Helv. Chim. Acta 51, 1616 (1968).
- 89 D. ZEH,
Laborjournal 1975.
- 90 H. STEPHEN,
J. Chem. Soc. 1925, 1874.
- 91 I.W. WILLIAMS,
J. Am. Chem. Soc. 61, 2248 (1939).
- 92 TH. S. GARDENER, F.A. SMITH, E. WENIS und J. LEE,
J. Org. Chem. 16, 1121 (1951).
- 93 G. WITTIG und R. KETHUR,
Chem. Ber. 69, 2078 (1936).
- 94 G. WITTIG und H. HARTMANN,
Chem. Ber. 72, 1387 (1939).
- 95 V. HANZLIK und AL. BIANCHI,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 1288 (1899).
- 96 "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry",
Interscience Publ., Inc., New York 1948, p.70.
- 97 S.V. LIEBERMANN und R. CONNOR,
Org. Synth. Coll. Vol. II, 5. Aufl., 441,
John Wiley and Sons Inc., New York 1948.
- 98 D. GERICKE und M. SCHORR,
in G. EHRHART und H. RUSCHIG, Arzneimittel, 2.
Aufl., Bd. V, S. 375, Verlag Chemie, Weinheim/
Bergstr. 1972.
- 99 NATIONAL CANCER INSTITUTE, Bethesda, USA,
Persönliche Mitteilung.

- 100 L.L. BENNETT, Jr.,
Progr. Exp. Tumor Res. 7, 259,
Karger, Basel-New York 1965.
- 101 W. RAETHER und G. LÄMMLER,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 65, 107 (1971).
- 102 C.W. PICARD,
DR. A. WANDER AG, Bern, Forschungskoordination,
Persönliche Mitteilung.
- 103 YÜ-TSUN SHIH,
Hua Hsüeh Hsüeh Pao 22, 352 (1956)
ref. C.A. 54, 20 927 a (1960).
- 104 H. HETTCHE,
Dissertation Erlangen 1972.
- 105 O. DANN, R. FERNBACH, W. PFEIFFER, E. DEMANT,
G. BERGEN, S. LANG und G. LÜRDING,
Liebigs Ann. Chem. 760, 37 (1972).
- 106 H.G. BOSCHE,
in Methoden der organischen Chemie
(Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. IV/1b, S. 455,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
- 107 R.W. RATCLIFFE,
Org. Synth. 55, 84,
John Wiley and Sons Inc., New York 1976.
- 108 G.I. POSS, G.A. ARTH, R.E. BEYLER und L.H. SARETT,
J. Am. Chem. Soc. 75, 422 (1953).
- 109 R. GRAF,
Chem. Ber. 89, 1071 (1956).
- 110 R. GRAF,
Liebigs Ann. Chem. 661, 111 (1963).

- 111 M. SEEFELDER,
Chem. Ber. 96, 3243 (1963).
- 112 G. LOHAUS,
Chem. Ber. 100, 2719 (1967).
- 113 R.L. FRANK, C.E. ADAMS, R.E. ALLEN,
R.GANDER und P.V. SMITH,
J. Am. Chem. Soc. 68, 1365 (1946).
- 114 E.L. MAY und E. MOSETTIG,
J. Org. Chem. 11, 435 (1946).
- F. MAYER und G. BALLE,
Liebigs Ann. Chem. 403, 167 (1914).
- 115 W. WISLICENUS und E. THOMA,
Liebigs Ann. Chem. 436, 42 (1924).
- 116 A. KAUFMANN,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 3480 (1909).
- 117 H. STEPHEN,
J. Chem. Soc. 1930, 2786.
- 118 J. HOUBEN, J. BOEDLER und W. FISCHER,
Chem. Ber. 69, 1773 (1936).
- 119 Organikum, 15. Aufl.,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.
a) S. 270 b) S. 490 c) S. 794.
- 120 E. STAHL,
Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl.,
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967.
- 121 G. KALIWODA,
Dissertation Erlangen 1976.
- 122 W. STICH,
Dissertation in Vorbereitung.

- 123 R. KUHN, E.F. MÖLLER, G. WENDT und H. BEINERT,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 75, 711 (1942).
- 124 A. ALBERT,
Chemie der Heterocyclen, S. 296 ff,
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1962.
-

L E B E N S L A U F

- 21.2.1948 Geboren in Fürth/Bayern
Vater: Karl Ruff, Werkmeister
Mutter: Lotte Ruff, geb. Guth, Hausfrau
- 1954 - 1958 Besuch der Volksschule in Fürth
1958 - 1968 Besuch des Hardenberg-Gymnasiums in Fürth
23.7.1968 Abitur am Hardenberg-Gymnasium in Fürth
- April 1969 - Apothekerpraktikant in der Königstor-
März 1971 Apotheke in Nürnberg
- 2.3.1971 Pharmazeutisches Vorexamen in Nürnberg
- Mai 1971 - Studium der Pharmazie in Erlangen
Febr. 1974 Pharmazeutisches Staatsexamen in Erlangen
11.5.1974
- 21.5.1971 Eheschließung mit Irene Spinnler aus Fürth
18.9.1971 Geburt eines Sohnes
- ab 15.9.1974 Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft
bei Herrn Prof. Dr. Otto D a n n am
Institut für Pharmazie und Lebensmittel-
chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
- 16.9.1974 Approbation als Apotheker
- ab 1.7.1975 Verwalter einer wissenschaftlichen Assisten-
tenstelle
- 11.10.1977 Geburt einer Tochter

Offset — 
Siebdruck
S.Kriegelstein

Bierlachweg 37 8520 Erlangen
Telefon 09131/33907